

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-192682

(P2003-192682A)

(43) 公開日 平成15年7月9日 (2003. 7. 9)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ノート*(参考)
C 0 7 D 401/06		C 0 7 D 401/06	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/4709		A 6 1 K 31/4709	4 C 0 6 3
31/496		31/496	4 C 0 8 4
31/506		31/506	4 C 0 8 6
31/5377		31/5377	

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-303222(P2002-303222)
(22) 出願日 平成14年10月17日 (2002. 10. 17)
(31) 優先権主張番号 特願2001-322897(P2001-322897)
(32) 優先日 平成13年10月19日 (2001. 10. 19)
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72) 発明者 阿部 秀範
大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田
薬品五月丘寮内
(72) 発明者 河西 静夫
大阪府吹田市津雲台5丁目18番地 D-76
-307
(74) 代理人 100114041
弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

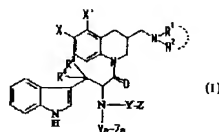
(54) 【発明の名称】 アミン誘導体

(57) 【要約】

【課題】ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予防・治療に有効な化合物を提供する。

【解決手段】式

【化1】

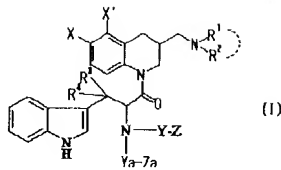


〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子等を；R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子等を；R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基等を；R⁴は、水素原子等を；YおよびY aは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを；ZおよびZ aは、同一または異なって、水素原子等を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよいC₁-6アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；R³とR⁴とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよく；YおよびY_aは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを示し；ZおよびZ_aは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

【請求項2】Xがハロゲン原子であり、X'が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】R¹およびR²が同一または異なってC₁-6アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項4】R³がC₁-6アルキルである請求項1記載の化合物。

【請求項5】R⁴が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項6】YおよびY_aで示される主鎖の原子数1ないし8のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁵-（R⁵は水素原子、置換基を有していてもよいC₁-6アルキル、置換基を有していてもよいC₁-6アルキルカルボニル、置換基を有していてもよいC₁-6アルキルスルホニル）および置換基を有していてもよい2価のC₁-6非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】Yが-CO-である請求項1記載の化合物。

【請求項8】Yが-CH₂-である請求項1記載の化合物。

【請求項9】Zが置換基を有していてもよい環状基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】置換基を有していてもよい環状基が、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル、置換基を有していてもよいC₆-14アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇-19アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルカルボニ

ル、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆-14アリールカルボニル、置換基を有していてもよいC₆-14アリールスルホニル、置換基を有していてもよいC₇-19アラルキルオキシカルボニル、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、置換基を有していてもよいC₆-14アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、および置換基を有していてもよいC₇-19アラルキルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の単環式非芳香族複素環基である請求項9記載の化合物。

【請求項11】Y_aが結合手であり、Z_aが水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項12】N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド、N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、(-)-N-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド、またはそれらの塩である請求項1記載の化合物。

【請求項13】請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項14】ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項13記載の組成物。

【請求項15】ソマトスタチンサブタイプ2受容体結合阻害剤である請求項14記載の組成物。

【請求項16】ソマトスタチン受容体作動薬である請求項13記載の組成物。

【請求項17】ソマトスタチンサブタイプ2受容体作動薬である請求項16記載の組成物。

【請求項18】糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である請求項13記載の組成物。

【請求項19】ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項20】哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくは

その塩またはそのプロドラッグの有効量を投与すること
を特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容
体結合阻害方法。

【請求項21】糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬
を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその
塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項22】哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくは
その塩またはそのプロドラッグの有効量を投与すること
を特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病
合併症の予防または治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

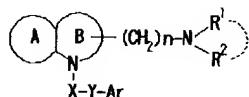
【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミン誘導体
に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容体結合
阻害作用を有し、ソマトスタチンに関与する疾患等の予
防・治療に有効な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】ソマトスタチン(somatostatin)は、成長
ホルモン抑制因子(somatotropin release inhibiting
factor; SRIF)として、1973年に見出された。また、ソ
マトスタチンの受容体には現在までに5個のサブタイプ
が見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SST
R4およびSSTR5と命名されている(例えば、非特許文献1
〜3参照)。ソマトスタチンは生体内において、種々の
ホルモン、増殖因子、生理活性物質の産生・分泌に対
して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが
抑制的に働くホルモンには、成長ホルモン(GH)、甲状
腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、
グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは内分泌
系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有
し、ソマトスタチンを標的とした医薬品の開発が進めら
れている(例えば、非特許文献1、2参照)。ソマトスタ
チンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣
病、中枢神経系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍
などが挙げられる。ソマトスタチンそのもの、またはそ
の類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、
例えば、ソマトスタチン受容体作動薬として知られてい
るオクトレオチド(octreotide)はホルモン性腫瘍の治
療薬として市販されている。ソマトスタチン受容体アン
タゴニストまたはアゴニストとしては、例えば下記化合
物が知られている。

1) 式

【化2】



【式中、Arは置換基を有していてもよい芳香族基；X
はメチレン、S、SO、SO₂またはCO；Yは主鎖の
原子数が2ないし5のスペーサー；nは1ないし5の整

数；

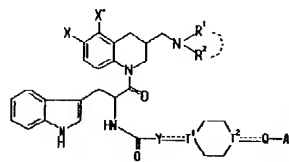
i) R¹ およびR² はそれぞれ水素原子または置換基を
有していてもよい低級アルキル、

ii) R¹ およびR² は一緒になって隣接する窒素原子と
ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、
または

iii) R¹ またはR² はB環上の構成原子と結合して-
(CH₂)_n-N=とともに置換基を有していてもよいス
ピロ環を形成；A環は置換基を有していてもよい芳香
環；B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されてい
てもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。ただし、
A環が置換基として式-NHCOR¹¹ (式中、R¹¹
はアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルチオア
ルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル
基、アリール基、アリールアルキル基または式-NHR¹²
(式中、R¹² はアルキル基、シクロアルキル基、
シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリール
アルキル基を示す)で表される基を示す)で表される基
を有する場合、XはS、SO、SO₂ またはCOを示
す。)で表される化合物またはその塩(特許文献1参
照)。

2) 式

【化3】



【式中、XおよびX' は同一または異なって水素原子、
フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよい
アミノを、XおよびX' の少なくとも一方はフッ素原
子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを
示し；R¹ およびR² は水素原子または置換基を有してい
てもよいC₁-6アルキルを示すか、R¹ とR² とは隣接する窒
素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環
を形成し；YおよびQは同一または異なって結合手また
は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；...
は単結合または二重結合を示し；T¹ およびT² は、それ
ぞれ隣接する...が単結合であるとき、同一または異
なって、C(R⁹) (R⁹は水素原子、ヒドロキシまたは
C₁-6アルキルを示す)またはNを、隣接する...が
二重結合であるとき、Cを示し；Arは置換基を有してい
てもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC₃-9シ
クロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9
員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示
す。)で表される化合物またはその塩(特許文献2参
照)。

【0003】

【非特許文献1】エンドクリノロジー (Endocrinolog

y)、136巻、3695-3697頁、1995年

【非特許文献2】トレンズ イン ファーマコロジカルサイエンス (Trends in Pharmacological Science)、87-94頁、18巻、1997年

【非特許文献3】ライフ サイエンス (Life Science)、57巻、1249-1265頁、1995年

【特許文献1】国際公開第W0 99/52875号パンフレット

【特許文献2】国際公開第W0 01/25228号パンフレット

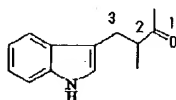
【0004】

【発明が解決しようとする課題】優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ経口吸収性、体内動態等において、医薬品としての優れた性質を有する化合物の開発が切望されている。

【0005】

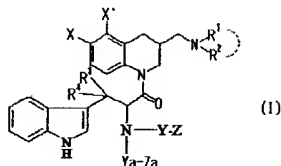
【課題を解決するための手段】本発明者らは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、基：

【化4】



の3位に特定の置換基、 R^3 、 R^4 が置換していることに構造上の特徴を有する、式

【化5】



〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し； R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し； R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し； R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し； R^3 と R^4 とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよく；YおよびYaは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを示し；ZおよびZaは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕を初めて合成し、この化合物(I)が予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、毒性が低い等医薬品としての性質も優れ、医薬として十

分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、

- 1) 化合物(I)またはそのプロドラッグ；
- 2) Xがハロゲン原子であり、X'が水素原子である化合物(I)；
- 3) R^1 および R^2 が同一または異なって C_{1-6} アルキルである化合物(I)；
- 4) R^3 が C_{1-6} アルキルである化合物(I)；
- 5) R^4 が水素原子である化合物(I)；
- 6) YおよびYaで示される主鎖の原子数1ないし8のスペーサーが、-O-、-S-、-O-、-SO-、-SO₂-、-NR⁵- (R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル)および置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基である化合物(I)；
- 7) Yが-O-である化合物(I)；
- 8) Yが-Cl₂-である化合物(I)；
- 9) Zが置換基を有していてもよい環状基である化合物(I)；
- 10) 置換基を有していてもよい環状基が、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、および置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の単環式非芳香族複素環基である前記9)記載の化合物；
- 11) Yaが結合手であり、Zaが水素原子である化合物(I)；
- 12) N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニルボキサミド、N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジニルボキサミド、(-)-N-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジ

ヒドロ-1(2H)-キノリニルカルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ビペリジンカルボキサミド、N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニルカルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ビペリジンカルボキサミド、4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニルカルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ビペラジンカルボキサミド、またはそれらの塩である化合物(I)；

13) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

14) ソマトスタチン受容体結合阻害剤である前記13)記載の組成物；

15) ソマトスタチンサブタイプ2受容体結合阻害剤である前記14)記載の組成物；

16) ソマトスタチン受容体作動薬である前記13)記載の組成物；

17) ソマトスタチンサブタイプ2受容体作動薬である前記16)記載の組成物；

18) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である前記13)記載の組成物；

19) ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；

20) 哺乳動物に化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法；

21) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための化合物(I)またはそのプロドラッグの使用；

22) 哺乳動物に化合物(I)またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法；などに関する。

【0007】一般式(I)中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示す。ここで、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも、フッ素、塩素が好ましく、とりわけ塩素が好ましい。「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としては、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルなどが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブ

チル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

【0008】「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。一般式(I)中、XおよびX'は、好ましくは、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子である。さらに、Xがハロゲン原子であり、X'が水素原子であることが好ましく、とりわけ、Xが塩素原子であり、X'が水素原子であることが好ましい。

【0009】一般式(I)中、R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましく、とりわけメチルが好ましい。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、

臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0010】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子

(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

10 【0011】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

30 【0012】前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。該単環式芳香族基としては、例えばフェニル、5または6員芳香族複素環基が挙げられる。「5または6員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個(好ましくは1ないし3個)含む5または6員芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、テトラゾリルなどが挙げられる。

【0013】「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル；2-または3-チエニル；2-または3-フリル；2-、3-または4-ピリジル；2-、4-または5-チアゾリル；2-、4-または5-オキサゾリル；3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-、4-または5-ピリミジニル；1-、2-または3-ピロリル；1-、2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどである。「縮合芳香族基」としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族複素環基などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数9ないし14の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素基(例、ナフチル、インデニル、フルオレニル、アントラセニルなど)などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む9ないし14員(好ましくは9または10員)の縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香族複素環基などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えばベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ナフト[2,3-b]チエニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、キノキサリニル、フェナントリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フトラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、フタルイミドなどが挙げられる。「縮合芳香族基」は、好ましくは1-ナフチル；2-ナフチル；2-、3-、4-、5-または8-キノリル；1-、3-、4-、5-、6-、7-または8-イソキノリル；1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル；1-、2-、4-または5-イソインドリル；1-、5-または6-フトラジニル；2-、3-または5-キノキサリニル；2-、3-、4-、5-または6-ベンゾチエニル；2-、3-、4-、5-または6-ベンゾフラニル；2-、4-、5-または6-ベンゾチアゾリル；1-、2-、4-、5-または6-ベンズイミダゾリルなどである。

【0014】「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン環、ナフタレン環など)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、

フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。「環集合芳香族基」の具体例としては、2-、3-または4-ビフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；4-フェニルチアゾール-2-イル；4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル；4-フェニル-1,3-オキサゾール-5-イル；5-フェニルイソチアゾール-4-イル；5-フェニルオキサゾール-2-イル；4-(2-チエニル)フェニル；4-(3-チエニル)フェニル；3-(3-ピリジル)フェニル；4-(3-ピリジル)フェニル；6-フェニル-3-ピリジル；5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；4-(2-ナフチル)フェニル；4-(2-ベンゾフラニル)フェニル；4,4'-テルフェニルなどが挙げられる。

【0015】前記「置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基」における「5ないし10員の非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基などが挙げられる。該非芳香族複素環基の好適な例としては、1-、2-または3-ピロリジニル；1-、2-、4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-、3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジニル；2-、3-または4-ピペリジニル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノ；チオモルホリノなどが挙げられる。

【0016】前記「置換基を有していてもよい芳香族基」および「置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい

C₆-14アリアルオキシ、置換基を有していてもよいC₇-19アラルキルオキシ、アミノ、モノ-C₁-6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁-6アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。「芳香族基」および「5ないし10員の非芳香族複素環基」は、上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0017】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₃-6シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルチオ」としては、R¹で示される「置換基を有していてもよいC₁-6アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいC₇-19アラルキル」における「C₇-19アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェニル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【0018】前記「置換基を有していてもよいC₆-14アリアルオキシ」における「C₆-14アリアルオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₇-19アラルキルオキシ」における「C₇-19アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェニルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基」における「5ないし7員の非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の非芳香族複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環の好適な例としては、1-,2-または3-ピロリジン；1-,2-,4-または5-イミダゾリジン；2-または4-イミダゾリジン；2-,3-または4-ピラゾリジン；ピペリジン；2-,3-または4-ピペリジン；1-または2-ピペラジン；モルホリン；チオ

モルホリンなどが挙げられる。

【0019】これら「置換基を有していてもよいC₇-19アラルキル」、「置換基を有していてもよいC₆-14アリアルオキシ」、「置換基を有していてもよいC₇-19アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-3アルケレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₃-6シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁-6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁-6アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル-カルボニル、C₁-6アルコキシ-カルボニル、モノ-C₁-6アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁-6アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル-カルボキサミド、C₁-6アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロボキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁-6アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁-6アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁-6アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロボキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁-6アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁-6アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、5または6員芳香族複素環基(例、テトラゾリル)などが挙げられる。置換基数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0020】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル-カルボニル」、「C₁-6アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有してい

てもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド」としては、R¹で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0021】前記「アシル」としては、例えば、式： $-CO-R^6$ 、 $-CO-OR^6$ 、 $-CO-NR^6R^7$ 、 $-CS-NR^6R^7$ 、 $-SO_2-R^6$ 、 $-SO-R^6$ 、 $-SO_2-NR^6R^7$ 〔式中、R⁶は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基；R^{6a}は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基；R⁷は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示し；R⁶とR⁷とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表されるアシルなどが挙げられる。

【0022】R⁶またはR^{6a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラールキルなどが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の炭化水素基などが好ましい。

- C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- C₂₋₆アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- C₂₋₆アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- ベンゼン環と縮合していてもよいC₃₋₆シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど)；
- C₆₋₁₄アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；
- C₇₋₁₉アラールキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

【0023】「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アル

キルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₆₋₁₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、C₇₋₁₉アラールオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、C₆₋₁₄アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、C₆₋₁₄アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、C₆₋₁₄アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、C₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ(例、

フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、5ないし6員複素環カルボニルオキシ(例、ニコチノイルオキシなど)、 C_6-14 アリアルオキシ(例、フェノキシ、ナフトキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0024】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボキサミド」としては、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボニル」、「 C_1-6 アルコキシカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル」としては、 X で示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」における「複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、インドリルカルボニルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における「複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、インドリルカルバモイルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」および「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0025】 R^6 または R^6a で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員の単環、2環または3環式複素環基、好ましくは(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基または(iii)7ないし10員複素環架橋環基などが挙げられる。ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個

のヘテロ原子を含む4ないし14員(好ましくは4ないし10員)の芳香族複素環基などが挙げられる。該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェニル、フェノキサチニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、アリニル、4H-キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジンフェノチアジニル、フェノキサジニル、フタルイミドなどが挙げられる。

【0026】「非芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員(好ましくは4ないし10員)の非芳香族複素環基などが挙げられる。該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アゼチジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサメチレンイミニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニルなどの単環式非芳香族複素環基;ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ β -カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、オクタヒドロイソキノリニルなどの縮合多環式(好ましくは2または3環式)非芳香族複素環基が挙げられる。「7ないし10員複素環架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビ

シクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

【0027】「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし10員の単環式または2環式複素環基である。該「置換基を有しているもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。R⁷で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0028】R⁶とR⁷とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル、置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0029】前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有しているもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。「置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール」における「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンズリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。「置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル」としては、前

記「置換基を有しているもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル」における「C₆₋₁₄アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

【0030】「置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式または2環式芳香族複素環基が挙げられる。具体例としては、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。前記「置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール」、「置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル」および「置換基を有しているもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0031】該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有しているもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有しているもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイ

ル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、ホル
ホリノカルボニル、ヒペリジノカルボニル、ピロリジ
ン-1-イルカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキル
カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバ
モイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、
ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチル
メチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC
6-14アリールカルバモイル(例、フェニルカルバモ
イル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバ
モイルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複
素環カルバモイル(例、2-ピリジルカルバモイル、3
-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、
2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル
など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルス
ルホニル(例、メチルスルホニルなど)、置換基を有し
ていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニル、スルファモイ
ルなどである。なかでも、ハロゲン化されていてもよい
C₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボ
ニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカル
ボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスル
ホニル(例、ベンゼンスルホニル、1-ナフトレンスル
ホニル、2-ナフトレンスルホニルなど)などが好まし
い。

【0032】なお、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄
アリールカルボニル」、「置換基を有していてもよい
C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル」、「置換基を有し
ていてもよいC₇₋₁₉アラキルオキシカルボニル」、
「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボ
ニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール
カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員
複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよいC
6-14アリールスルホニル」における「置換基」として
は、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラキ
ル」における「置換基」として例示したものが用いられ
る。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置
換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異
なってもよい。

【0033】前記「アシルアミノ」としては、例えば、
前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げら
れる。該「アシルアミノ」は、好ましくは、式： $-NR^8$
 $-COR^9$ 、 $-NR^8-COOR^9$ 、 $-NR^8-SO_2R^9$ 、 $-NR^8-CON$
 R^9R^{9b} 〔式中、R⁸は水素原子またはC₁₋₆アルキル；R
9は前記R⁶と同意義；R^{9a}は前記R^{6a}と同意義；R^{9b}はR
7と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどであ
る。R⁸で示される「C₁₋₆アルキル」としては、前記R⁷
で示される「C₁₋₆アルキル」と同様のものが挙げられ
る。該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミ
ノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカル
ボキサミド(例、アセチルアミノ)、置換基を有してい
てもよいC₆₋₁₄アリールカルボキサミド(例、フェニ

ルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、ハ
ロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシカルボキ
サミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボ
キサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボ
キサミドなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アル
キルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、
エチルスルホニルアミノなど)などである。ここで、

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボキ
サミド」における「置換基」としては、前記「置換基を
有していてもよいC₇₋₁₉アラキル」における「置換
基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、
例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上
の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0034】前記「アシルオキシ」としては、例えば、
前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好
ましくは、式： $-O-COR^{10}$ 、 $-O-COOR^{10}$ 、 $-O-CONHR$
 10 〔式中、R¹⁰は前記R⁶と同意義を示す〕で表されるア
シルオキシなどが挙げられる。該「アシルオキシ」は、
好ましくは、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ(例、ア
セトキシ、プロパノイルオキシ、イソブタノイルオキ
シ、ヒバロイルオキシなど)、置換基を有していてもよ
いC₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ(例、ベンゾイル
オキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ
など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ
カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、ト
リフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカル
ボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシ
カルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモ
イルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカ
ルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモ
イルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチ
ルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよ
いC₆₋₁₄アリールカルバモイルオキシ(例、フェニル
カルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシな
ど)、ニコチノイルオキシなどである。ここで、「置換
基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニルオキ
シ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカ
ルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記
「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラキル」におけ
る「置換基」として例示したものが用いられる。置換基
の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2
個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっても
よい。

【0035】R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに形成
する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」におけ
る「含窒素複素環」としては、例えば前記R⁶とR⁷とが隣
接する窒素原子とともに形成する「置換基を有してい
てもよい含窒素複素環」が挙げられる。R¹およびR²は、同
一または異なって、好ましくはC₁₋₆アルキル、さらに
好ましくはメチルである。

【0036】一般式(I)中、 R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^6 としてそれぞれ例示したものが挙げられる。 R^3 と R^4 とが隣接する炭素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば C_3-6 シクロアルカン、5ないし10員の非芳香族複素環などが挙げられる。ここで、 C_3-6 シクロアルカンとしては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。5ないし10員の非芳香族複素環としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環の好適な例としては、ピロリジン；イミダゾリジン；イミダゾリン；ピラゾリジン；ピペリジン；ピペラジン；モルホリン；チオモルホリンなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい環」における「置換基」としては、 R^6 と R^7 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。 R^3 は、好ましくは C_1-6 アルキル、さらに好ましくはメチルである。 R^4 は、好ましくは水素原子である。

【0037】一般式(I)中、YおよびYaで示される「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」としては、例えば $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル-カルボニル、置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルスルホニル) および置換基を有していてもよい2価の C_1-6 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基などが挙げられる。

【0038】ここで、「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル」としては、 R^1 として例示したものが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル」は、好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_1-6 アルキルである。「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル-カルボニル」における「 C_1-6 アルキル-カルボニル」としては、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルスルホニル」における「 C_1-6 アルキルスルホニル」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソ

プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなどが挙げられる。 R^5 は好ましくは水素原子；またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_1-6 アルキルである。「置換基を有していてもよい2価の C_1-6 非環式炭化水素基」における「2価の C_1-6 非環式炭化水素基」としては、例えば、(1) C_1-6 アルキレン(例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2C(CH_3)_2CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)(CH_2)_2)-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2-$ など)；(2) C_2-6 アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；(3) C_2-6 アルキニレン、(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。

【0039】「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキルスルホニル」および「置換基を有していてもよい2価の C_1-6 非環式炭化水素基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、 C_1-3 アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_3-6 シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_1-6 アルキルアミノ、ジ- C_1-6 アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-カルボニル、 C_1-6 アルコキシ-カルボニル、モノ- C_1-6 アルキル-カルバモイル、ジ- C_1-6 アルキル-カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-カルボキサミド、 C_1-6 アルコキシ-カルボキサミド、 C_1-6 アルキルスルホニルアミノ、 C_1-6 アルキル-カルボニルオキシ、 C_1-6 アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- C_1-6 アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- C_1-6 アルキル-カルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基としては、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい C_1-6 アルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。なかでも、ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシなどが好ましい。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0040】「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」の好適な例としては、

【0041】Yは、好ましくは結合手；ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキレン；-alka-O-alkb-、-alka-S-alkb-、-alka-CO-alkb-、-alka-NR⁵-alkb-、-alkc-CO-alkd-NR⁵-alke-、-alkc-NR⁵-alkd-CO-alke-、-alkc-CO-alkd-O-alke-

【0044】「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原

子、 C_1-3 アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、「環状基」が芳香族基である場合、 C_6-14 アリールでない）、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシ、アミノ、モノ- C_1-6 アルキルアミノ、ジ- C_1-6 アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^6 として例示したものが挙げられる。その他の置換基としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。なお、「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、その置換基としては、「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_6-14 アリール」なども挙げられる。該「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」としては、 R^6 として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」のうち、複素環基が芳香族複素環基であるものが挙げられる。また、「置換基を有していてもよい C_6-14 アリール」としては、 R^6 と R^7 とが形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。また、「環状基」が1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである場合、これらは4位に「置換基」を有していることが好ましい。

【0045】「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくはオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキル、アミノ、モノ- C_1-6 アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ- C_1-6 アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、アシル、アシルアミノ、5ないし7員の非芳香族複素環- C_1-6 アルキル、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシなどである。また、「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、その置換基としては、置換基を有していてもよい C_6-14 アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい5ないし7員

の非芳香族複素環基なども好ましい。

【0046】Zは、好ましくは置換基を有していてもよい環状基であり、その具体例としては、以下の基が挙げられる。1) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、アミノ、モノ- C_1-6 アルキルアミノ、ジ- C_1-6 アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-スルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル；2) ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルで1ないし3個置換されていてもよい5または6員芳香族複素環基（好ましくは、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジニルなど）；3) ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルで1ないし3個置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_3-8 シクロアルキル（好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど）；4) オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル、スルファモイル、5または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など〕を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-スルホニル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_6-14 アリール-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい C_6-14 アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシ-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、5ないし7員の非芳香族複素環- C_1-6 アルキル（好ましくはピロリジニルメチルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル-カルボニルなど）を有していてもよい C_6-14 アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジニル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞ

れ有していてもよい、4ないし10員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど）または4ないし10員の2環式非芳香族複素環基（好ましくはテトラヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニルなど）。

【0047】Zは、さらに好ましくは置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル、スルファモイル、5または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など〕を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_6-14 アリールカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい C_6-14 アリールスルホニル、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、5ないし7員の非芳香族複素環 C_1-6 アルキル（好ましくはピロリジニルメチルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボニルなど）を有していてもよい C_6-14 アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）および置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ4位に有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである。

【0048】Zaは、好ましくは水素原子またはフェニルであり、さらに好ましくは水素原子である。

【0049】化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。1) Xがハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、X'が水素原子；R¹およびR²が同一または異なって C_1-6 アルキル（好ましくはメチル）；R³が C_1-6 アルキル（好ましくはメチル）；R⁴が水素原子；Yが C_1-6 アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）または $-alka-CO-alkb-$ （記号は前記と同意義）（好ましくは $-CO-$ ）；Zが置換基を有していてもよい環状基〔好ましくは、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、

ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル、スルファモイル、5または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など〕を有していてもよい C_6-14 アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_6-14 アリールカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい C_6-14 アリールスルホニル、置換基を有していてもよい C_7-19 アラルキルオキシカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボニルなど）を有していてもよい C_6-14 アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど）]；Yaが結合手；かつZaが水素原子である化合物。

【0050】2) Xがハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、X'が水素原子；R¹およびR²が同一または異なって C_1-6 アルキル（好ましくはメチル）；R³が C_1-6 アルキル（好ましくはメチル）；R⁴が水素原子；Yが C_1-6 アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）、 $-alka-CO-alkb-$ または $-alkc-CO-alkd-NR^5-alkc-$ （記号は前記と同意義。R⁵は好ましくは水素原子；またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_1-6 アルキル）；Zが置換基を有していてもよい環状基〔好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルチオ、アミノ、モノ $-C_1-6$ アルキルアミノ、ジ $-C_1-6$ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルカルボキサミド、置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化

されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、5または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など」を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、5ないし7員の非芳香族複素環- C_{1-6} アルキル（好ましくはピロリジニルメチルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、(1)フェニル、(2)5または6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジルなど）、(3)ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-8} シクロアルキル（好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど）、(4)4ないし10員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはアゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリル、チオモルホリル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど）または(5)4ないし10員の2環式非芳香族複素環基（好ましくはテトラヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニルなど）； Y_a が結合手または C_{1-6} アルキレン（好ましくは結合手）；かつ Z_a が水素原子またはフェニル（好ましくは水素原子）である化合物。

【0051】3) X がハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、 X' が水素原子； R^1 および R^2 が同一または異なって C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）； R^3 が C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）； R^4 が水素原子； Y が結合手、 C_{1-6} アルキレン、 $-alka-CO-alkb-$ 、 $-alkc-CO-alkd-NR^5-alkc-$ 、 $-alkc-CO-alkd-O-alkc-$ 、 $-alkc-CO-alkd-S-alkc-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-O-alkh-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-NR^{5a}-alkh-$ 、 $-alkf-CO-alkg-NR^5CO-alkh-$ （記号は前記と同

意義。 R^5 は好ましくは水素原子；またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル）； Z が水素原子； Y_a が結合手または C_{1-6} アルキレン；かつ Z_a が水素原子である化合物。

【0052】4) X がハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、 X' が水素原子； R^1 および R^2 が同一または異なって C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）； R^3 が C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）； R^4 が水素原子； Y が $-alka-CO-alkb-$ （記号は前記と同意義）（好ましくは $-CO-$ ）； Z が置換基（好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、5または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など」を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、5ないし7員の非芳香族複素環- C_{1-6} アルキル（好ましくはピロリジニルメチルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）および置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ4位に有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニル； Y_a が結合手；かつ Z_a が水素原子である化合物。

【0053】化合物(I)の特に好適な例としては、 $N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニルボキサミド、 $N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジニルボキサミド、(-)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)$$

-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)ア
プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジニ
カルボキサミド、N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジ
メチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリ
ニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アプロピル]-4
-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジニカルボキサミ
ド、4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-
[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリ
ニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アプロピル]
-1-ピペラジニカルボキサミド、またはそれらの塩が挙
げられる。

【0054】化合物(I)が塩である場合、その具体例
としては、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基
との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸
性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の
好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアル
カリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウ
ム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが
挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリ
メチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリ
ン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタ
ノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジ
ベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無
機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝
酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との
塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢
酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン
酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼ
ンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙
げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、
アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ
る。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラ
ギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このう
ち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物
(I)が酸性官能基を有する場合、化合物(I)はアル
カリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アル
カリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム
塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩な
どであってよい。また、化合物(I)が塩基性官能基を
有する場合、化合物(I)は塩酸塩、硫酸塩、リン酸
塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または、酢酸塩、マレ
イン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン
酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩
などの有機塩であってよい。

【0055】化合物(I)のプロドラッグとは、生体内
における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化
合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、
還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化
合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物

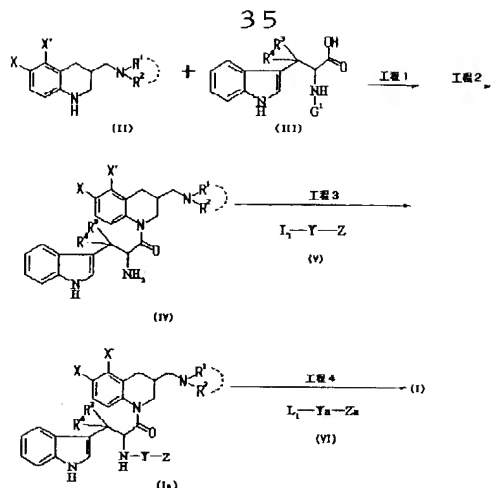
(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロド

ラッグとしては、例えば化合物(I)のアミノ基がアシル
化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物
(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベン
チルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ
-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニ
ル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジメチル化、
ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された
化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アル
キル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物
(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパ
ノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、
アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された
化合物など)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル
化またはアミド化された化合物(例、化合物(I)の
カルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル
化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチ
ルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エ
トキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジ
ルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオ
キサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシ
ルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化
された化合物など)；等が挙げられる。これらのプロド
ラッグは自公知の方法によって化合物(I)から製造
することができる。また、化合物(I)のプロドラッグ
は、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子
設計163頁から198頁に記載されているような、生
理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよ
い。

【0056】以下に、化合物(I)の製造法について以
下に述べる。化合物(I)は、自公知の方法、例えば
以下のスキームで示される方法あるいはこれに準ずる方
法にしたがって製造される。以下のスキーム中に記載さ
れている化合物は、塩を形成していてもよく、このよう
な塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものな
どが挙げられる。本明細書中、「室温」は、通常0ない
し30℃を示す。下記の各反応、例えばアルキル化反
応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、ア
ミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、ウ
レア化反応などは、自公知の方法、例えば、オーガニ
ック・ファンクショナル・グループ・プレパレーション
ズ(Organic Functional Group Preparations)第2
版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1
989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トラン
スフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transf
ormations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記
載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって行わ
れる。

【0057】[スキーム1]

【化6】



〔式中、G¹はアミノ基の保護基を、L¹は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

G¹で示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、C₁ - 6 アルキルカルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁ - 6 アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C₇ - 10 アラルキルカルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、C₇ - 14 アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N、N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂ - 6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁ - 6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。アミノ基の保護基は、好ましくは9-フルオレニルメトキシカルボニルなどである。L¹で示される「脱離基」としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素など)、(2) ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキルスルホニルオキシ (例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、

(3) 置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリールスルホニルオキシ、(4) ヒドロキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6 アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1~3個である。「置換基を有していてもよいC₆ - 10 アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタ

レンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0058】以下、スキーム1における各工程について詳述する。

工程1 (アミド化反応)

該「アミド化反応」としては、例えば下記のi) 脱水縮合剤を用いる方法、ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法などが挙げられる。

i) 脱水縮合剤を用いる方法

- 10 化合物 (II)、約1~5当量の化合物 (III)、および約1~2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも、WSCが好ましい。「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒などが挙げられる。これらは二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン、THFなどが好ましい。
- 20 反応温度は、通常約-20℃~約50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常約10時間~約24時間である。本反応は、必要に応じ、約1~1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) の存在下に行ってもよい。また本反応は、必要に応じ、約1~5当量の塩基の存在下に行ってもよい。該「塩基」としては、1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基;

- 40 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基; および
- 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ

〔4.3.0〕ノン-5-エン)などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

【0059】ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

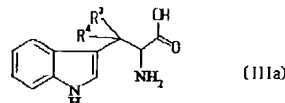
化合物(III)の反応性誘導体と約1~5当量(好ましくは1~3当量)の化合物(II)とを、不活性溶媒中で反応させる。「化合物(III)の反応性誘導体」における反応性誘導体としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、C₁-6アルキルカルボン酸、C₆-10アリールカルボン酸またはC₁-6アルキル炭酸との無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)が挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁-6アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水、エステル系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもテトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチルなどが好ましい。反応温度は、通常約-20℃~50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常約5分間~40時間、好ましくは約1~5時間である。

【0060】本反応は、必要に応じ、約1~10当量、好ましくは約1~3当量の塩基の存在下に行ってもよい。該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。また、本反応は、必要に応じ、約0.1~1当量、好ましくは約0.1~0.5当量の相関移動触媒の存在下に行ってもよい。該「相関移動触媒」としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩が挙げ

られる。なかでも硫酸水素テトラブチルアンモニウムが好ましい。

【0061】前記した化合物(II)は、自体公知の方法、例えばWO99/52875に記載の方法あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。前記した化合物(III)は、式

【化7】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩にアミノ基の保護基G¹を導入することによって製造できる。ここで、アミノ基の保護基の導入は、自体公知の方法、例えばプロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (1980)などに記載の方法にしたがって行われる。前記した化合物(IIIa)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。このような方法としては、例えばテトラヘドロネクターズ、39、3445 (1998) ; テトラヘドロネクターズ、39、8729 (1998)などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法などが挙げられる。また、化合物(III)は、化合物(IIIa)をカルボキシ基の保護反応に付した後、アミノ基の保護基G¹を導入して得られる化合物を、カルボキシ基の脱保護反応に付すことによって製造できる。ここで、カルボキシ基の保護反応およびカルボキシ基の脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (1980)などに記載の方法にしたがって行われる。これらの反応において用いられるカルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁-6アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇-11アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂-6アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-6アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0062】工程2(脱保護反応)

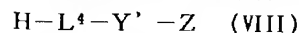
本反応は、アミノ基の保護基であるG¹の種類により、自体公知の方法にしたがって行われる。

【0063】工程3(式: -Y-Z(各記号は前記と同意義を示す)で表される基の導入)

化合物(V)中のYにおいて、脱離基L¹に隣接する官能

基がCO、SOまたはSO₂である場合、本工程は、前記工程1のアミド化反応と同様に行われる。また、化合物(V)中のYにおいて、脱離基L¹に隣接する官能基がCO NR⁵ (R⁵は前記と同意義)またはCOOである場合、本工程は、ウレア化反応およびカルバモイル化反応によって行われる。該ウレア化およびカルバモイル化反応は、例えば化合物(IV)と、式: L²-CO-L³ (VII)

〔式中、L²およびL³は脱離基を示す〕で表される化合物1ないし2当量とを、不活性溶媒中、室温で約0.5〜5時間反応させた後、得られる化合物と、式:



〔式中、L⁴はNR⁵ (R⁵は前記と同意義)または酸素原子を、Y'は主鎖の原子数1ないし7のスペーサーを、Zは前記と同意義を示す〕で表される化合物1ないし2当量とを不活性溶媒中、室温で約0.5〜24時間反応させることによって行われる。Y'で示される「主鎖の原子数1ないし7のスペーサー」としては、前記Yとして例示した「主鎖の原子数1ないし8のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が1ないし7であるものが挙げられる。L²およびL³で示される「脱離基」としては、前記

L¹として例示したものが挙げられる。なかでも、塩素またはスクシンイミドオキシが好ましく、とりわけスクシンイミドオキシが好ましい。「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、THF、ジクロロメタンなどが好ましい。本反応は、必要に応じ、約1〜5当量の塩基(例、N-エチルジイソプロピルアミンなど)の存在下に行ってもよい。また、化合物(V)中のYにおいて、脱離基

L¹に隣接する官能基が非カルボニル炭素原子である場合、本工程は、アルキル化反応によって行われる。該アルキル化反応は、例えば化合物(IV)と、約1〜5当量(好ましくは約1〜2当量)の化合物(V)とを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。「塩基」としては、前記工程1において例示したものが用いられる。なかでも、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。塩基の使用量は、例えば化合物(IV)に対して、約1〜5当量である。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。反応温度は、通常-20℃〜100℃、好ましくは室温〜80℃である。反応時間は、通常0.5時間〜1日である。前記した化合物(V)、化合物(VI)および化合物(VIII)は、自体公知の方法にしたが

って製造することができる。

【0064】前記工程3において、化合物(V)のかわりに、式: OHC-Y'-Z (IX)〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物を用いてもよい。化合物(IX)と化合物(IV)とを還元的アルキル化反応に付すことによって、化合物(Ia)を製造することができる。本反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。該還元的アルキル化反応は、例えば、化合物(IV)と約1〜5当量(好ましくは1〜2当量)の化合物(IX)とを金属水素化物の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。金属水素化物は、好ましくはシアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素などである。金属水素化物の使用量は、例えば化合物(IV)に対して約1〜5当量である。反応温度は、用いる金属水素化物の種類により異なるが、通常、約-70℃〜100℃、好ましくは室温〜80℃である。反応時間は、通常約0.1時間〜48時間である。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒(好ましくはエタノール)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、酢酸などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。前記した化合物(IX)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【0065】工程4(式: -Ya-Za(各記号は前記と同意義を示す)で表される基の導入)

本反応は前記工程3と同様の方法により行われる。

【0066】かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0067】前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素な

どが挙げられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

【0068】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、前記G¹として例示したものが挙げられる。カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇-11 アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなど

で置換されていてもよい。
【0069】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇-10 アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁-6 アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇-10 アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂-6 アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁-6 アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、C₁-6 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセ

タール (例、ジ-C₁-6 アルキルアセタールなど) などが挙げられる。また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用方法、還元法などが用いられる。

【0070】化合物 (I) は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物 (I) の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。また、化合物 (I) は、水和物でも非水和物であってもよい。化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物 (I) に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0071】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物 (例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニン、ブルシンなど) と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム (キラルカラム) にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM (トーソー社製) あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液 (例、リン酸緩衝液)、有機溶媒 (例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど) を単独

あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB (ジーエルサイエンス社製) などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(一)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0072】化合物(I)は、3-(インドール-3-イル)プロパノイル基における2位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において(R)体と(S)体とが存在する。このうち、(R)体が好ましい。また、化合物(I)は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において(R)体と(S)体とが存在する。化合物(I)は、(R)体または(S)体のいずれかであることが好ましい。このうち、(R)体が好ましい。

【0073】化合物(I)は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用(すなわち、ソマトスタチン受容体作用および拮抗作用)を有する。ここで、ソマトスタチン受容体としては、ソマトスタチンサブタイプ1、2、3、4、5などが挙げられる。とりわけ、化合物(I)は、選択的なソマトスタチンサブタイプ2受容体(SSTR2)結合阻害作用、なかでもソマトスタチンサブタイプ2受容体作用を有する。

【0074】すなわち、化合物(I)は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、 Na^+/H^+ 交換系、ホスホリパーゼA2、NF- κ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物(I)は、ソマトスタチンが関与する直接的また

は間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。さらに、化合物(I)は、毒性も低く、哺乳動物(例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)の各ソマトスタチン受容体に作用する(例えば、拮抗作用あるいは作用)ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌を亢進あるいは抑制する。該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン(GH)、成長ホルモン遊離ホルモン(GHRH)、グレリン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インスリンライクグロースファクター-1(IGF-1)および血管内皮増殖因子(VEGF)などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP); ガストリン; グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1); グルコース依存性インスリンノトロピックポリペプチド(GIP); アミリン; サブスタンス-P; CCK(コレシストキニン); アミラーゼ; インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-1(IL-1)などのインターロイキン類; TNF- α などのサイトカイン; カージオトロピンなどが挙げられる。したがって、化合物(I)は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常(例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。

【0075】例えば、化合物(I)は、(1)先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性(非機能性)下垂体腫瘍、異所性ACTH(アドレノコルチコトロピン)産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2)糖尿病(例、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病など)あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療薬、(3)高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、

(4)急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5)ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤(例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など)、(6)内視鏡胆膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7)小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢(例、Short bowel症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍などの神

経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8)ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9)腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン α 、 β および γ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10)肥大型心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11)食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12)免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13)神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症(例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14)眼疾患(例、緑内障など)などの治療薬、(15)急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16)臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治療などにも用いられ、(17)慢性あるいは急性疼痛(例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患(例、関節炎、リュウマチ、骨粗鬆症など)にともなう疼痛)の抑制・緩和などのための鎮痛剤としても有用である。さらに、化合物(I)は、化合物(I)に直接または適当なスパーサーを介して放射性物質(例、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など)を導入することによって、ソマト

スタチン受容体を有する腫瘍のイメージングに用いることができ、化合物(I)に直接または適当なスパーサーを介して制癌剤を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

【0076】さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモン、ガストリン、グルカゴンなどのホルモンの分泌に関与しており(特にSSTR2)、化合物(I)がソマトスタチン受容体拮抗作用を有する場合、これらのホルモンの分泌を促進する目的で化合物(I)を使用することができる。したがって、化合物(I)は、成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、糖尿病(例、インスリン依存型(I型)糖尿病、インスリン非依存型(II型)糖尿病など)あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療；糖質コルチコイドの異化副作用の防止；骨粗鬆症の予防・治療；免疫系の刺激(リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化)、火傷、創傷治療の促進；骨折治療の加速；急性または慢性腎臓疾患の治療；成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状(短身、成長遅延)の治療・改善；肥満症の治療；外科手術後の回復の促進；ブラーダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善；子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療；末梢神経障害の治療；ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療；アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防；肺不全および換気依存症の治療；吸収不良症候群の治療；ガンまたはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善；TPN(合計非経口栄養)の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進；高インスリン血症の治療；排卵誘発の促進；更年期障害の改善；高齢者に対する体質改善(例、骨量の増加；運動能力の上昇；腎機能、心機能の改善；運動能力、精神活動性の上昇など)；心疾患の治療(例、心不全における心筋肥大、心機能の改善、拡張型心筋症における心筋量の増大など)などが挙げられる。また、化合物(I)は、家畜などの哺乳動物に対して、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。化合物(I)は、とりわけ糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬として有用である。前記したように、化合物(I)は選択的なSSTR2結合阻害作用(好ましくは作動作用)を有するため、その優れたグルカゴン分泌抑制作用に基づいて、副作用のない糖尿病および糖尿病合併症(好ましくは糖尿病性腎症)の予防・治療薬として有用である。さらに、化合物(I)は代謝安定性に優れ、持続的に薬効を発揮

することができる。

【0077】化合物(I)は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「骨粗鬆症治療薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、ジベプチジルペプチダーゼIV阻害剤、アミリンアゴニスト、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤、糖新生阻害剤、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物(例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えば、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

【0078】ビッグアニド剤としては、例えば、メトホルミン、プロホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体(例、INS-1など)であってもよい。なお、

インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307などが挙げられる。ジベプチジルペプチダーゼIV阻害剤としては、例えば、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237、P32/98などが挙げられる。アミリンアゴニストとしては、例えば、プラムリンチドなどが挙げられる。ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤としては、例えば、バナジン酸などが挙げられる。糖新生阻害剤としては、例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤などが挙げられる。SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤としては、例えば、T-1095などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、レプチン、BAY-27-9955、GLP-1、Exendine-4などが挙げられる。上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、神経栄養因子、神経栄養因子増加薬、神経再生促進薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジン、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226などが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、LY-333531などが挙げられる。神経栄養因子としては、例えばNGF、NT-3、BDNFなどが挙げられる。神経栄養因子増加薬としては、例えばWO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)などが挙げられる。神経再生促進薬としては、例えば、Y-128、VX-853、プロサプチド(prosaptide)などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジール、塩酸チアアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ピマゲドリン(pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

【0079】上記「抗肥満薬」としては、例えば、パーゼ阻害薬、中枢性抗肥満薬、ペプチド性食欲抑制

薬、コレシストキニンアゴニストなどが挙げられる。腫
リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなど
が挙げられる。中枢性抗肥満薬としては、例えば、マジ
ンドール、デキスフェンフルラミン、フルオキセチン、
シブトラミン、パイアミン、フェンフルラミン、フェン
テルミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、フ
ェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックスなどが
挙げられる。ペプチド性食欲抑制薬としては、例えば、
レパチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）などが挙げ
られる。コレシストキニンアゴニストとしては、例え
ば、リンチトリプト、FPL-15849などが挙げられ
る。上記以外にも、「抗肥満薬」としては、例えば、
リプスタチンなどが挙げられる。上記「高血圧治療薬」
としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、
カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジ
オテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシ
ン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エ
ナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジ
ノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリ
ル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジ
ピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例
えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニ
カルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口
薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL
0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンI
拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタ
ンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-8
66、E4177などが挙げられる。

【0080】上記「高脂血症治療薬」としては、例え
ば、HMG-C_oA還元酵素阻害薬、フィブラート系化
合物、スクアレン合成酵素阻害剤などが挙げられる。H
MG-C_oA還元酵素阻害薬としては、例えば、アラバ
スタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバス
タチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチ
ン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩
（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。フィブラ
ート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、ク
リノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラ
ートなどが挙げられる。スクアレン合成酵素阻害剤とし
ては、例えば、WO97/10224に記載の化合物
（例、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチル
プロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オ
キソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3
-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など）などが挙げ
られる。上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブ
プロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」として
は、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキ
サゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパ
ム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなど
が挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フ

ルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキ
セチン、サートラリンなどが挙げられる。上記「骨粗鬆
症治療薬」としては、例えば、ビスホスホネート系薬
剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、
オステンなどが挙げられる。上記以外にも、併用薬剤
としては、「他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン
（例えば、GHRH）、GH、IGF-1」、「サイト
カイン類あるいはサイトカイン作用増強剤」などが挙げ
られる。

10 【0081】前記した併用薬剤の投与時期は限定され
ず、化合物（I）と併用薬剤とを、投与対象に対し、
同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよ
い。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与
量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み
合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤
の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物
（I）と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。こ
のような投与形態としては、例えば、1）化合物（I）
と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤
の投与、2）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤
化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投
与、3）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化し
て得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をお
いての投与、4）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製
剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時
投与、5）化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化
して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差を
おいての投与（例えば、化合物（I）；併用薬剤の順
序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げら
れる。化合物（I）と併用薬剤との配合比は、投与対
象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができ
る。また、化合物（I）を更年期障害の改善に用いる場
合、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロジェ
ン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）
と併用することが出来る。

【0082】本発明の医薬組成物は、自体公知の手段に
従って製造することができる。該医薬組成物は、通常、
化合物（I）と薬理的に許容される担体とを、自体公
知の製剤化手段にしたがって、混合することによって製
造される。医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤（糖
衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒
剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射
剤、坐剤、徐放剤（徐放性マイクロカプセルなど）など
が挙げられる。化合物（I）および本発明の医薬組成物
は、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与
等）に安全に投与することができる。本発明の医薬組成
物中、化合物（I）の含有量は、組成物全体の0.1～
100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルー
ト、疾患などにより異なるが、例えば、緑内障治療薬と
して、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回

当たり、有効成分（化合物（I））として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

【0083】本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール*

*ル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0084】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。また、混合溶媒を用いる場合の溶媒比は、容積比を示す。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。マススペクトルは、FABまたはAPCIにより測定した。

【0085】本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- dd : ダブルダブルレット (double doublet)
- dt : ダブルトリプレット (double triplet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クアルテット (quartet)
- sep : セプテット (septet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- Hz : ヘルツ (Hertz)
- CDC13 : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ

ミド 塩酸塩

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

(通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)

IR : 赤外吸収スペクトル

Me : メチル

Et : エチル

HOBT : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

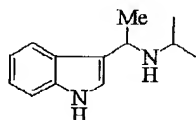
IPE : ジイソプロピルエーテル

【0086】

【実施例】参考例1

N-[1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N-イソプロピル
プロパン-2-アミン

【化8】



インドール (50 g) の酢酸 (200 mL) 溶液に氷冷下イソ
プロピルアミン (27.8 g) および90%アセトアルデヒド
(21.9 g) のトルエン (50 mL) 溶液を加え、2時間攪拌
した後、3日間冷蔵庫で放置した。反応液に氷水 (500 mL)、酢酸エチル (70 mL) を加えて分液した。有機層を水
(70 mL) で抽出した。抽出液に水層を併せ、氷冷下、8
規定水酸化ナトリウム水を加えてpH10-11に調整後、酢
酸エチル (300 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (100
mL) で抽出した後、抽出液に有機層を併せて、水 (200
mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下
濃縮して得られた残さをIPEで洗浄して、標題化合物 (5
5.8 g, 収率64.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08
(3H, d, J = 5.8 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.6
4 (1H, brs), 2.87 (1H, sep, J = 6.2 Hz), 4.26 (1H,
q, J = 6.6 Hz), 7.07 - 7.23 (3H, m), 7.37 (1H, dd,
J = 1.4, 7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz),
8.15 (1H, brs).

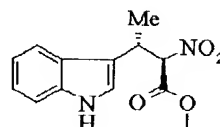
IR (KBr) 3414, 2967, 1456, 741 cm⁻¹

参考例2

(2R, 3SR)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-ニトロブタン
酸メチル

【化9】

*



20 N-[1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N-イソプロピル
プロパン-2-アミン (20.23 g) のトルエン (200 mL) 溶
液にニトロ酢酸メチル (11.91 g) とトリエチルアミン
(13.94 mL) を室温で加え、30分攪拌した後、3時間加熱
還流した。冷却後、反応液を1規定塩酸 (200 mL x3)、
水 (200 mL x2) で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾
燥後減圧下濃縮して、Syn/Anti混合物を得た。得られた
残さにエタノール (50 mL) を加え、室温で攪拌して結
晶を析出させた後にヘキサン (100mL) を加えて、結晶
をろ取した (17.68 g, 収率33.7%)。母液をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘ
キサン=1:4~1:2) で精製し、再結晶を繰り返すこと
により標題化合物 (14.09 g, 収率26.9%) を得た。

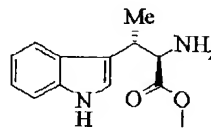
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.55 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.56
(3H, s), 4.18 (1H, dq, J = 8.8, 6.8 Hz), 5.44 (1H,
d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.15 -
7.23 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz), 7.63
(1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.14 (1H, brs).

IR (KBr) 3418, 1752, 1559, 1458, 745 cm⁻¹

【0087】参考例3

40 (2R, 3SR)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン
酸メチル

【化10】



(2R, 3SR)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-ニトロブタン
酸メチル (15.0 g) とトリフルオロ酢酸 (17.6 mL) の
50 エタノール (300 mL) 溶液に10%, パラジウム-炭素 (3.0

g)を加え水素雰囲気下、50℃で6時間加熱撹拌した。冷却後、不溶物をろ過により除去した。溶媒を減圧下留去した後、残さに酢酸エチル(250 mL)-炭酸カリウム水(171 mmol in 150 mL)を加えて、分液した。有機層を10%塩化アンモニウム水(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残さを酢酸エチル/IPEで洗浄して、標題化合物(12.0 g, 収率90.6%)を得た。

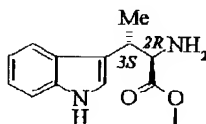
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.32 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.50 (2H, brs), 3.68 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.17 (2H, ddd, J = 1.2, 7.4, 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.2, 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.20 (1H, brs).

IR(KBr) 2969, 1734, 1485, 1229, 743 cm⁻¹

参考例4

(2R,3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

【化11】



参考例3で得られた(2R,3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル19.2 gをHPLCにより分取して標題化合物8.19 gを得た。

分取条件

カラム: CHRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相: ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸=93/7/0.1

流速: 60 mL/min

温度: 25℃

検出: UV254nm

元素分析C₁₃H₁₆N₂O₂ · CF₃COOH · 0.5H₂O として

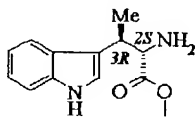
計算値; C, 50.70; H, 5.11; N, 7.88.

実測値; C, 50.91; H, 5.18; N, 7.65.

【0088】参考例5

(2S,3R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

【化12】



参考例4と同様に、(2R,3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル19.2 gをHPLCにより分取して標題化合物8.60 gを得た。元素分析C₁₃H₁₆N₂O₂ · CF₃COOH · 0.4H₂O として

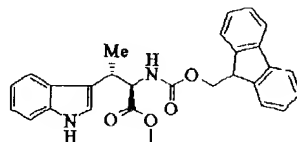
計算値; C, 50.96; H, 5.08; N, 7.92.

実測値; C, 51.15; H, 5.26; N, 7.54.

参考例6

(2R,3S)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

【化13】



10

(2R,3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル(2.32 g)とトリエチルアミン(1.01 g)のTHF(20 mL)溶液に9-フルオレニルメチルクロロホルメート(2.59 g)のTHF(10 mL)溶液を0℃で加えた(塩が析出)。10分間撹拌した後、反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1:4~1:1)で精製し、標題化合物(4.6 g, 収率100%)を非晶状粉末として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.46 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.65 (1H, m), 4.10 - 4.27 (1H, m), 4.32 - 4.39 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J = 5.6, 9.4 Hz), 5.36 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.09 - 7.78 (13H, m), 8.05 (1H, s).

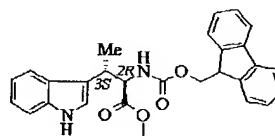
以下の参考例7~8に記載の化合物は参考例6と同様に合成した。

参考例7

(2R,3S)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

30

【化14】



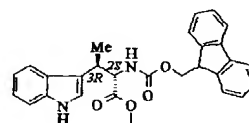
MASS (APCIMASS), m/z 455 [(M+H)⁺].

参考例8

(2S,3R)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル

40

【化15】



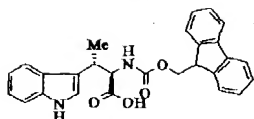
MASS (APCIMASS), m/z 455 [(M+H)⁺].

【0089】参考例9

(2R,3S)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸

50 【化16】

57



(2R,3R)-2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル (2.9 g) のジオキサン (100 mL) 溶液に6規定塩酸溶液 (10 mL) を加え、110°Cで40時間加熱還流した。冷却後、反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (2.9 g, 収率100%) を非晶状粉末として得た。

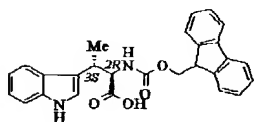
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.6 (1H, m), 4.2 (1H, m), 4.4 (1H, m), 4.8 (1H, m), 5.4 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.15 - 7.77 (13H, m), 8.0 (1H, s).

以下の参考例10~11に記載の化合物は参考例9と同様にして合成した。

参考例10

(2R,3S)-2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸

【化17】

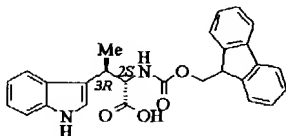


MASS (APC/MASS), m/z 441 [(M+H)⁺].

参考例11

(2S,3R)-2-((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸

【化18】

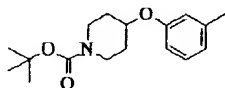


MASS (APC/MASS), m/z 441 [(M+H)⁺].

【0090】参考例12

tert-ブチル 4-(3-メチルフェノキシ)-1-ビペリジンカルボキシレート

【化19】



水素化ナトリウム、60%油状物 (0.8 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 懸濁液に3-メチルフェノール (2.16 g) を室温に加え、15分間攪拌した。反応混合物にtert-ブチル 4-(メチルスルホニル) 40

58

オキシ]-1-ビペリジンカルボキシレート (6.15 g) を室温に加え、80°Cで810時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さをアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=30:1~10:1) で精製し、標題化合物 (1.07 g, 収率18%) を得た。

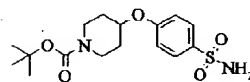
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.67 - 1.98 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.27 - 3.39 (2H, m), 3.64 - 3.76 (2H, m), 4.49 (1H, sept, J = 3.6 Hz), 6.70 - 6.79 (2H, m), 7.12 - 7.20 (2H, m).

以下の参考例13に記載の化合物は参考例12と同様にして合成した。

参考例13

tert-ブチル 4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]-1-ビペリジンカルボキシレート

【化20】

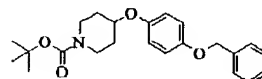


¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.72 - 1.95 (4H, m), 3.31 - 3.43 (2H, m), 3.62 - 3.75 (2H, m), 4.57 (1H, sept, J = 3.4 Hz), 4.92 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 2.0, 6.9 Hz), 7.86 (2H, dd, J = 2.1, 6.9 Hz).

【0091】参考例14

tert-ブチル 4-(4-(ベンジルオキシ)フェノキシ)-1-ビペリジンカルボキシレート

【化21】



4-(ベンジルオキシ)フェノール (6.01g)、tert-ブチル 4-(メチルスルホニル)オキシ]-1-ビペリジンカルボキシレート (7.25 g)、トリフェニルホスフィン (11.8 g) のTHF (100 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート、40%トルエン溶液 (17.0 g) を室温に加え、12時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=4:1~2:1) で精製し、標題化合物 (6.83 g, 収率59%) を得た。

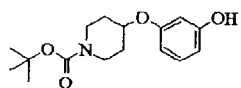
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 1.60 - 1.96 (4H, m), 3.22 - 3.35 (2H, m), 3.65 - 3.76 (2H, m), 4.32 (1H, sept, J = 3.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.73 - 6.93 (4H, m), 7.31 - 7.42 (5H, m).

参考例15

tert-ブチル 4-[3-(ベンゾイルオキシ)フ

59

エノキシ] - 1-ピペリジンカルボキシラート
【化22】



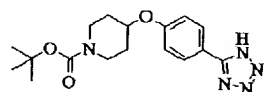
3-(ベンゾイルオキシ)フェノール (4.28 g)、tert-ブチル 4-[(メチルスルホニル)オキシ]-1-ピペリジンカルボキシラート (4.83 g)、トリフェニルホスフィン (7.87 g) のTHF (75 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシラート、40%トルエン溶液 (11.3 g) を室温で加え、12時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=10:1~5:1~2:1)で精製した。得られた残さのメタノール溶液 (35 mL) に2規定水酸化ナトリウム水 (10 mL) を室温で加え、10時間撹拌した。反応混合物を1規定塩酸水 (20 mL) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して、標題化合物 (1.80 g, 収率37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.42 - 1.59 (2H, m), 1.80 - 1.91 (2H, m), 3.12 - 3.24 (2H, m), 3.58 - 3.71 (2H, m), 4.45 (1H, sept, $J = 4.2$ Hz), 6.32 - 6.39 (3H, m), 6.98 - 7.07 (1H, m), 9.31 (1H, s).

参考例16

tert-ブチル 4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-1-ピペリジンカルボキシラート

【化23】

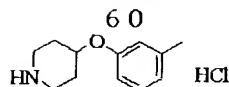


tert-ブチル 4-(4-シアノフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート (3.02 g)、アジ化ナトリウム (1.30 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (1.07 g) を室温で加え、125°Cで2日間撹拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、1規定塩酸水でpHを5に調整した。生じた沈殿をろ取した後、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄、乾燥して標題化合物 (3.03 g, 収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.51 (9H, s), 1.71 - 2.00 (4H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.64 - 3.75 (2H, m), 4.50 - 4.62 (1H, m), 6.32 - 6.39 (3H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

【0092】参考例17

4-(3-メチルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩
【化24】



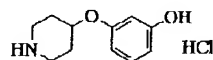
tert-ブチル 4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキシラート (1.07 g) のメタノール (15 mL) 溶液に濃塩酸 (1.0 mL) を室温で加え、60°Cで1.5時間撹拌した。冷却後、溶媒を留去した。得られた残さをメタノール/ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (0.74 g, 収率88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.78 - 1.90 (2H, m), 2.06 - 2.13 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.18 - 3.24 (2H, m), 4.62 (1H, sept, $J = 2.4$ Hz), 6.75 - 6.81 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 9.09 (2H, s).

以下の参考例18~21に記載の化合物は参考例17と同様に合成した。

参考例18

3-(4-ピペリジニルオキシ)フェノール・塩酸塩
【化25】

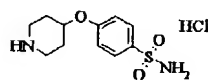


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.72 - 1.91 (2H, m), 2.00 - 2.14 (2H, m), 3.04 - 3.20 (4H, m), 4.56 (1H, sept, $J = 3.2$ Hz), 6.37 - 6.43 (3H, m), 7.05 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 8.98 (2H, s), 9.44 (1H, s).

参考例19

4-(4-ピペリジニルオキシ)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩

【化26】

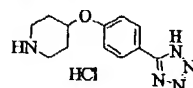


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.80 - 1.96 (2H, m), 2.08 - 2.20 (2H, m), 3.02 - 3.30 (4H, m), 4.78 (1H, sept, $J = 3.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (2H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.21 (2H, s).

【0093】参考例20

4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]ピペリジン・塩酸塩

【化27】

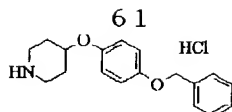


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.82 - 2.00 (2H, m), 2.14 - 2.23 (2H, m), 3.10 - 3.25 (4H, m), 4.81 (1H, sept, $J = 3.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.09 (2H, s).

参考例21

4-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]ピペリジン・塩酸塩

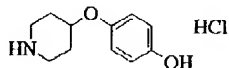
【化28】



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.74 - 1.92 (2H, m), 2.03 - 2.15 (2H, m), 2.99 - 3.11 (2H, m), 3.14 - 3.34 (2H, m), 4.51 (1H, sept, J = 3.4 Hz), 5.03 (2H, s), 6.93 (4H, s), 7.30 - 7.46 (5H, m), 9.08 (2H, s).

参考例22

4-(4-(4-ピペリジニルオキシ)フェノール)塩酸塩
【化29】



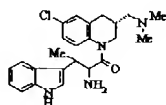
4-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]ピペリジン・塩酸塩 (3.90 g) のメタノール (40 mL) 溶液に10%, パラジウム炭素 (0.4 g) を室温に加え、水素雰囲気下室温で16時間撹拌した。不溶物をろ去した後、溶媒を留去した。得られた残さをメタノール/ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (2.47g, 収率88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.02 - 2.10 (2H, m), 2.99 - 3.08 (2H, m), 3.16 - 3.24 (2H, m), 4.42 (1H, sept, J = 2.2 Hz), 6.67 - 6.71 (2H, m), 6.78 - 6.82 (2H, m), 9.02 (3H, s).

【0094】実施例1

(2R,3S)-1-((3R)-6-クロロ-3-((ジメチルアミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン

【化30】



(2R,3S)-2-(((9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸 (2.6 g) およびDMF (0.06 mL) のTHF (60 mL) 溶液にオキサリクロリド (0.63 mL) のTHF (5 mL) 溶液を0℃で滴下した。反応液を0℃で30分間撹拌後濃縮し、残さにTHF 30 mL を加えて再度濃縮した。残さをTHF (30 mL) に溶解し、1-((3S)-6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン (0.90 g)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (0.04 g) および水酸化ナトリウム (粉末、0.34 g) のTHF (10 mL) 溶液に0℃で滴下した。この溶液を0℃で30分間撹拌後、室温でさらに2時間撹拌し、反応液を氷水 (100 mL) に加え、酢酸エチル (100 mL x2) で抽出した。有機層を水 (100 mL x2)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル、

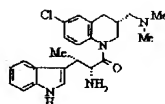
20

IR(KBr) 2969, 1645, 1487, 741 cm⁻¹

実施例3

(2R,3S)-1-((3R)-6-クロロ-3-((ジメチルアミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン

【化32】



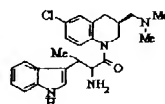
30

IR(KBr) 2971, 1645, 1487, 741 cm⁻¹

実施例4

(2R,3S)-1-((3S)-6-クロロ-3-((ジメチルアミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン

【化33】



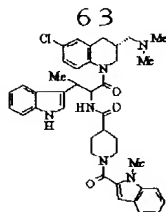
40

IR(KBr) 2971, 1651, 1487, 741 cm⁻¹

【0096】実施例5

N-[(1R,2S)-1-((3R)-6-クロロ-3-((ジメチルアミノ)メチル)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-((1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル)-4-ピペリジニルカルボキサミド

【化34】



(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (0.20 g), 1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸 (0.15 g) およびHOBt (0.08 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にWSC (0.10 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液を10%炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。抽出液を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、乾燥 (MgSO₄) した。減圧下溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製して淡黄色アモルファスを得た。これをジソプロピルエーテルで洗浄し、題記化合物として淡黄色 20 非晶状粉末を得た (0.21g, 収率64%)。

IR(KBr) 3287, 2940, 1628, 741 cm⁻¹

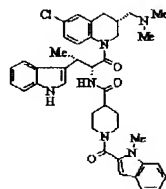
MASS (FABMASS), m/z 693 [(M+H)⁺].

【0097】以下の実施例6~8に記載の化合物は実施例5と同様にして合成した。

実施例6

N-[(1R,2S)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド 30

【化35】

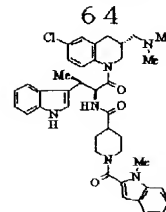


IR(KBr) 3297, 2940, 1624, 1489, 1458, 741 cm⁻¹

実施例7

N-[(1S,2R)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化36】

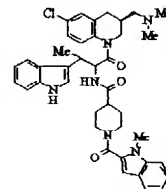


IR(KBr) 2938, 1624, 1489, 1458, 741 cm⁻¹

実施例8

N-[(1RS,2SR)-1-(((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化37】

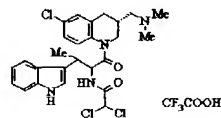


IR(KBr) 3303, 2942, 1628, 1487, 741 cm⁻¹

【0098】実施例9

2,2-ジクロロ-N-[(1RS,2SR)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化38】



(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (30 mg)、2,2-ジクロロ酢酸 (11 mg) およびHOAt (11 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液にWSC (13 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水およびジクロロメタンを加え、激しく振とうした。静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残渣をHPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) /アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) =9:1~1:9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (22 mg, 収率48%)。

MASS (APCMASS), m/z 535 [(M+H)⁺].

【0099】以下の実施例10~40に記載の化合物は実施例9と同様にして合成した。

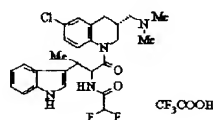
実施例10

N-[(1RS,2SR)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル)-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,2-ジフルオロア

65

セトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化39】

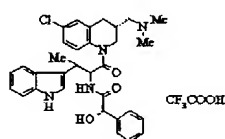
MASS (APCIMASS), m/z 503 [(M+H)⁺].

実施例 11

(2S)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-ヒドロキシ

-2-フェニルエタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

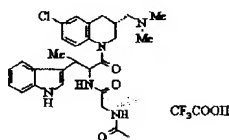
【化40】

MASS (APCIMASS), m/z 559 [(M+H)⁺].

実施例 12

2-(アセチルアミノ)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-2-イル)プロピルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

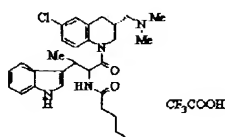
【化41】

MASS (APCIMASS), m/z 524 [(M+H)⁺].

【0100】実施例 13

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ペンタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化42】

MASS (APCIMASS), m/z 509 [(M+H)⁺].

実施例 14

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-メトキシベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

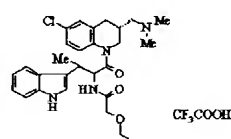
【化43】

MASS (APCIMASS), m/z 559 [(M+H)⁺].

実施例 15

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-エトキシアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

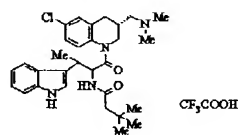
【化44】

MASS (APCIMASS), m/z 511 [(M+H)⁺].

20 【0101】実施例 16

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3,3-ジメチルブタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化45】



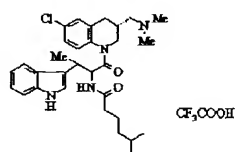
30

MASS (APCIMASS), m/z 523 [(M+H)⁺].

実施例 17

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-メチルヘキサンアミド・トリフルオロ酢酸塩

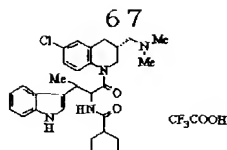
【化46】



40

MASS (APCIMASS), m/z 537 [(M+H)⁺]. 実施例 18N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-エチルブタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

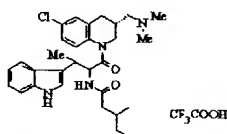
【化47】



MASS (APCIMASS), m/z 523 [(M+H)⁺].

【0102】実施例 19N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-メチルペンタンアミド・トリフルオロ酢酸塩

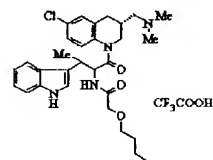
【化48】



MASS (APCIMASS), m/z 523 [(M+H)⁺]. 実施例 20

2-ブトキシ-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化49】

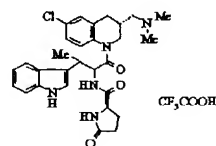


MASS (APCIMASS), m/z 539 [(M+H)⁺].

実施例 21

(2R)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-オキソ-2-ヒロリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化50】

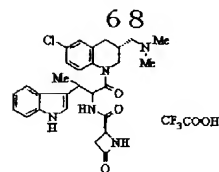


MASS (APCIMASS), m/z 536 [(M+H)⁺].

【0103】実施例 22

(2S)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-オキソ-2-アゼチジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化51】

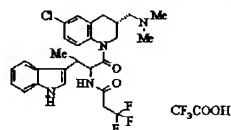


MASS (APCIMASS), m/z 522 [(M+H)⁺].

実施例 23

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化52】

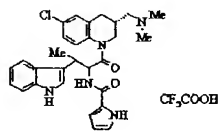


MASS (APCIMASS), m/z 535 [(M+H)⁺].

実施例 24

20 N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化53】

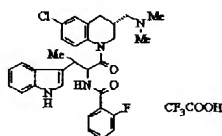


30 MASS (APCIMASS), m/z 518 [(M+H)⁺].

【0104】実施例 25

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-フルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化54】



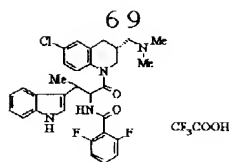
40

MASS (APCIMASS), m/z 547 [(M+H)⁺].

実施例 26

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,6-ジフルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化55】



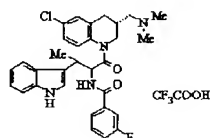
MASS (APCIMASS), m/z 565 [(M+H)⁺].

実施例 27

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-フルオロベンズ

アミド・トリフルオロ酢酸塩

【化56】

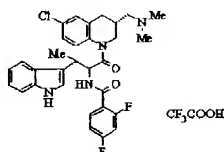


MASS (APCIMASS), m/z 547 [(M+H)⁺].

【0105】実施例 28

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,4-ジフルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化57】

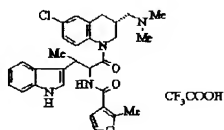


MASS (APCIMASS), m/z 565 [(M+H)⁺].

実施例 29

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-メチル-3-フラアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化58】

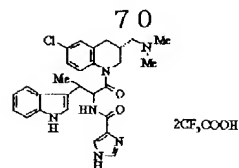


MASS (APCIMASS), m/z 533 [(M+H)⁺].

実施例 30

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化59】

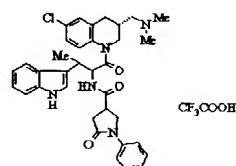


MASS (APCIMASS), m/z 519 [(M+H)⁺].

【0106】実施例 31

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化60】

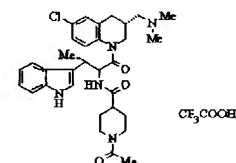


MASS (APCIMASS), m/z 612 [(M+H)⁺].

実施例 32

1-アセチル-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-ベリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化61】



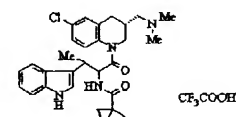
30

MASS (APCIMASS), m/z 578 [(M+H)⁺].

実施例 33

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化62】



40

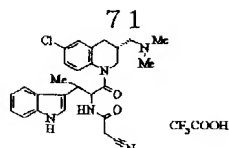
MASS (APCIMASS), m/z 507 [(M+H)⁺].

【0107】実施例 34

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化63】

50



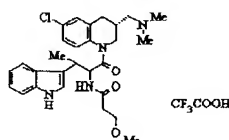
MASS (APCIMASS), m/z 492 [(M+H)⁺].

実施例 35

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-メトキシプロパ

ンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化64】



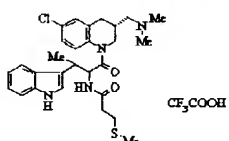
MASS (APCIMASS), m/z 511 [(M+H)⁺].

実施例 36

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-(メチルチオ)プロ

パンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化65】

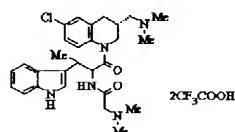


MASS (APCIMASS), m/z 527 [(M+H)⁺].

【0108】実施例 37

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化66】

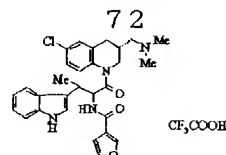


MASS (APCIMASS), m/z 510 [(M+H)⁺].

実施例 38

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-フラアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化67】



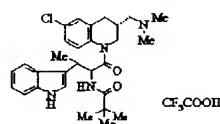
MASS (APCIMASS), m/z 519 [(M+H)⁺].

実施例 39

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,2-ジメチルプロ

パンアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化68】

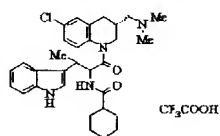


MASS (APCIMASS), m/z 509 [(M+H)⁺].

実施例 40

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]シクロヘキサンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化69】

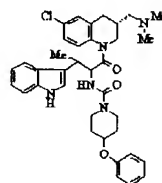


MASS (APCIMASS), m/z 535 [(M+H)⁺].

【0109】実施例 41

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ヒペリジカルボキサミド

【化70】



40

(2RS,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (0.20 g)とジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、氷冷下炭酸N,N'-ジスクシンイミジル (0.18 g) を添加し、30分間攪拌した。この溶液に4-フェノキシヒペリジン 塩酸塩 (0.15 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL) のアセトニトリル (2 mL)

懸濁液を氷冷下添加した。反応溶液を室温で16時間攪拌

73

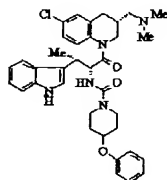
し、5%炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、乾燥 (MgSO_4) した。減圧下溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製して無色アモルファスを得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄し、題記化合物として無色非晶状粉末を得た (0.18 g, 収率61%)。IR(KBr) 3299, 2934, 1626, 1489, 1229, 1040 cm^{-1} MASS (FAB/MS), m/z 628 [(M+H)⁺].

【0110】以下の実施例42~44に記載の化合物は実施例41と同様にして合成した。

実施例 42

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化71】

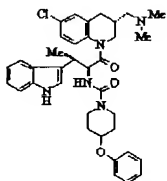


IR(KBr) 2938, 1628, 1489, 1229, 1040, 743, 694 cm^{-1}

実施例 43

N-[(1S,2R)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化72】

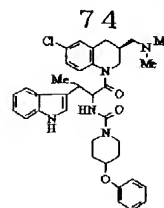


IR(KBr) 2932, 1626, 1489, 1229, 1040, 743, 694 cm^{-1}

実施例 44

N-[(1R,2SR)-1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化73】

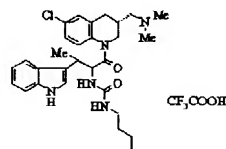


IR(KBr) 2938, 1626, 1489, 1229, 743, 693 cm^{-1}

【0111】実施例 45

N-ブチル-N'-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化74】



(2R,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.016 mL) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、氷冷下炭酸N,N'-ジスクシンイミジル (13 mg) を添加し、60分間攪拌した。この溶液にブチルアミン (4.1 mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.016 mL) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液を氷冷下添加した。反応溶液を室温で10時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水およびジクロロメタンを加え、激しく振とうした。静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残渣をHPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含)/アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含)=9:1~1:9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (23.5 mg, 収率78%)。

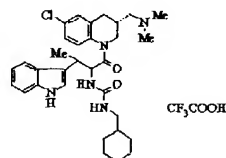
MASS (APCI/MS), m/z 525 [(M+H)⁺].

【0112】以下の実施例46~116に記載の化合物は実施例45と同様にして合成した。

実施例 46

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(シクロヘキシルメチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化75】

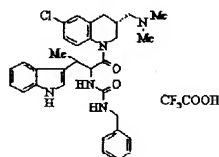


MASS (APCI/MS), m/z 564 [(M+H)⁺].

実施例 47

N-ベンジル-N'-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化76】

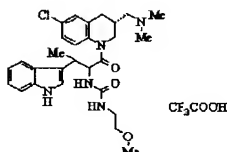


MASS (APCIMASS), m/z 558 [(M+H)⁺].

実施例 48

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-メトキシエチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化77】

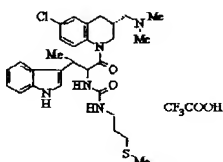


MASS (APCIMASS), m/z 526 [(M+H)⁺].

【0113】実施例 49

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(メチルチオ)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化78】

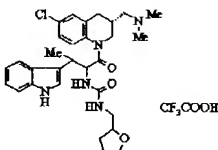


MASS (APCIMASS), m/z 556 [(M+H)⁺].

実施例 50

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(テトラヒドロ-2-フランメチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化79】

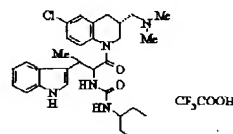


MASS (APCIMASS), m/z 552 [(M+H)⁺].

実施例 51

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(1-エチルプロピル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化80】

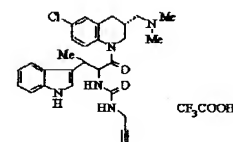


MASS (APCIMASS), m/z 538 [(M+H)⁺].

【0114】実施例 52

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-プロピニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化81】

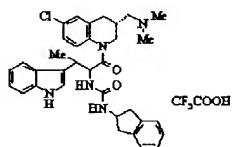


MASS (APCIMASS), m/z 506 [(M+H)⁺].

実施例 53

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化82】

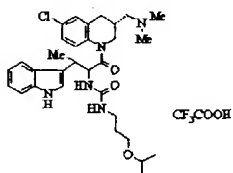


MASS (APCIMASS), m/z 584 [(M+H)⁺].

実施例 54

N-[(1R,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(3-イソプロポキシプロピル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化83】

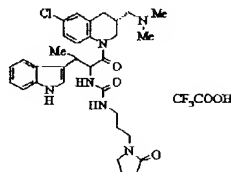


50 MASS (APCIMASS), m/z 568 [(M+H)⁺].

【0115】実施例 55

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化84】

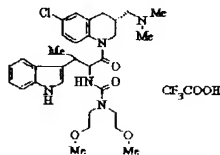


MASS (APCIMASS), m/z 593 [(M+H)⁺].

実施例 56

N'-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N,N-ビス(2-メトキシエチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化85】

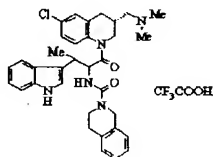


MASS (APCIMASS), m/z 584 [(M+H)⁺].

実施例 57

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化86】

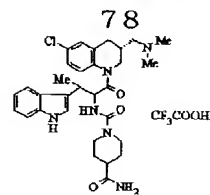


MASS (APCIMASS), m/z 584 [(M+H)⁺].

【0116】実施例 58

N'-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ビペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化87】

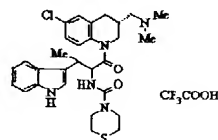


MASS (APCIMASS), m/z 579 [(M+H)⁺].

実施例 59

10 N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-チオモルフォリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化88】

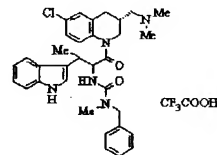


MASS (APCIMASS), m/z 554 [(M+H)⁺].

20 実施例 60

N-ベンジル-N'-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N-メチルウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化89】

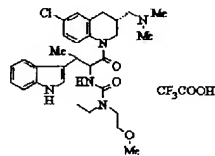


MASS (APCIMASS), m/z 572 [(M+H)⁺].

【0117】実施例 61

N'-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N-エチル-N-(2-メトキシエチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化90】



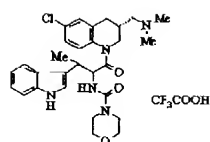
MASS (APCIMASS), m/z 554 [(M+H)⁺].

実施例 62

50 N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-モルフォリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

79

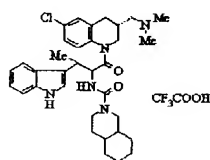
【化91】

MASS (APCIMASS), m/z 538 [(M+H)⁺].

実施例 63

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

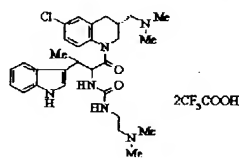
【化92】

MASS (APCIMASS), m/z 590 [(M+H)⁺].

【0118】実施例 64

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

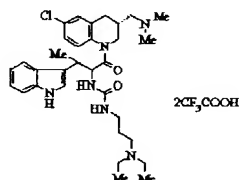
【化93】

MASS (APCIMASS), m/z 539 [(M+H)⁺].

実施例 65

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

【化94】

MASS (APCIMASS), m/z 581 [(M+H)⁺].

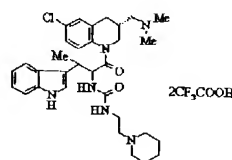
実施例 66

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(1-ピペリ

80

ジニル)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

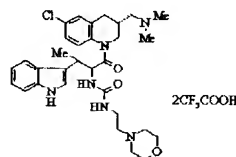
【化95】

MASS (APCIMASS), m/z 579 [(M+H)⁺].

【0119】実施例 67

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(4-モルフォリニル)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

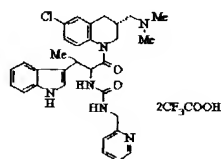
【化96】

MASS (APCIMASS), m/z 581 [(M+H)⁺].

実施例 68

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-ピリジニルメチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

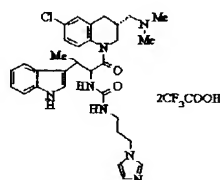
【化97】

MASS (APCIMASS), m/z 559 [(M+H)⁺].

実施例 69

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

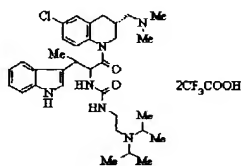
【化98】

MASS (APCIMASS), m/z 576 [(M+H)⁺].

【0120】実施例 70

81

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩
【化99】

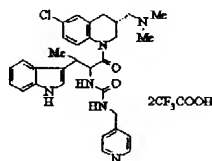


MASS (APCIMASS), m/z 595 [(M+H)⁺].

実施例 71

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(4-ピリジニルメチル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

【化100】

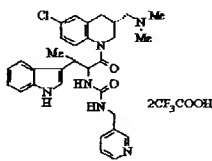


MASS (APCIMASS), m/z 559 [(M+H)⁺].

実施例 72

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(3-ピリジニルメチル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

【化101】

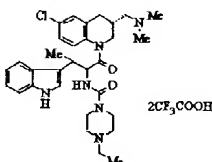


MASS (APCIMASS), m/z 559 [(M+H)⁺].

【0121】実施例 73

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化102】



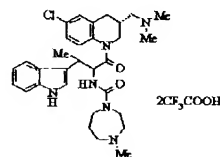
82

MASS (APCIMASS), m/z 565 [(M+H)⁺].

実施例 74

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化103】

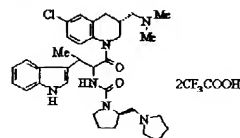


MASS (APCIMASS), m/z 565 [(M+H)⁺].

実施例 75

(2R)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化104】

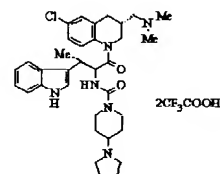


MASS (APCIMASS), m/z 605 [(M+H)⁺].

【0122】実施例 76

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化105】

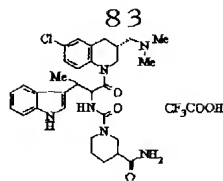


MASS (APCIMASS), m/z 605 [(M+H)⁺].

実施例 77

N'-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,3-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化106】

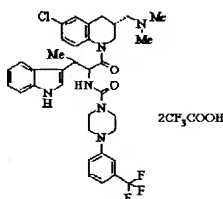


MASS (APCIMASS), m/z 579 [(M+H)⁺].

実施例 78

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化107】

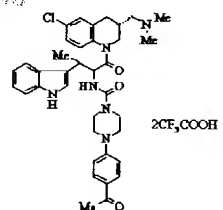


MASS (APCIMASS), m/z 681 [(M+H)⁺].

【0123】実施例 79

4-(4-アセチルフェニル)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化108】

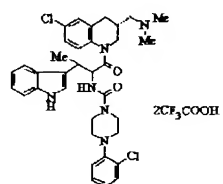


MASS (APCIMASS), m/z 655 [(M+H)⁺].

実施例 80

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化109】



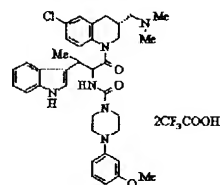
MASS (APCIMASS), m/z 647 [(M+H)⁺].

実施例 81

84

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化110】

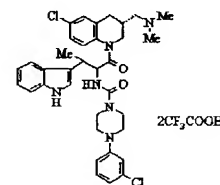


MASS (APCIMASS), m/z 643 [(M+H)⁺].

【0124】実施例 82

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

20 【化111】

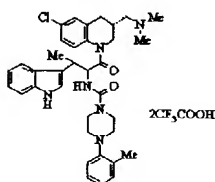


MASS (APCIMASS), m/z 647 [(M+H)⁺].

実施例 83

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化112】

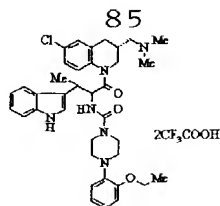


MASS (APCIMASS), m/z 627 [(M+H)⁺].

実施例 84

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-エトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化113】

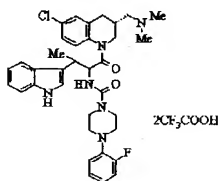


MASS (APCIMASS), m/z 657 [(M+H)⁺].

【0125】実施例 85

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化114】

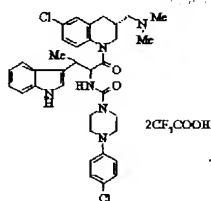


MASS (APCIMASS), m/z 631 [(M+H)⁺].

実施例 86

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化115】

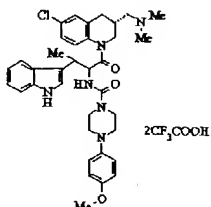


MASS (APCIMASS), m/z 647 [(M+H)⁺].

実施例 87

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化116】



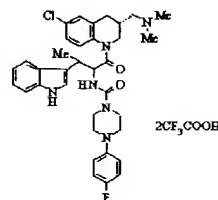
MASS (APCIMASS), m/z 643 [(M+H)⁺].

【0126】実施例 88

86

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化117】

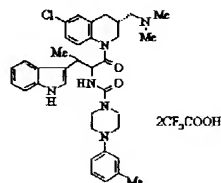


MASS (APCIMASS), m/z 631 [(M+H)⁺].

実施例 89

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

20 【化118】

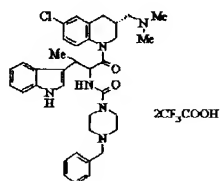


MASS (APCIMASS), m/z 627 [(M+H)⁺].

実施例 90

4-ベンジル-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化119】

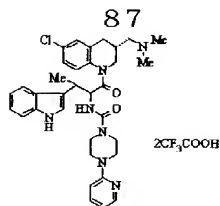


40 MASS (APCIMASS), m/z 627 [(M+H)⁺].

【0127】実施例 91

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化120】

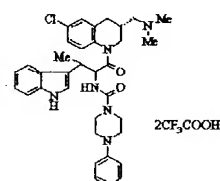


MASS (APCIMASS), m/z 614 [(M+H)⁺].

実施例 92

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化121】

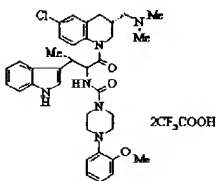


MASS (APCIMASS), m/z 613 [(M+H)⁺].

実施例 93

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化122】

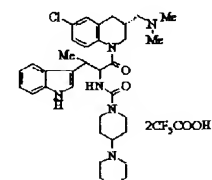


MASS (APCIMASS), m/z 643 [(M+H)⁺].

【0128】実施例 94

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(1-ピペリジン-1-yl)-1-ピペリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化123】



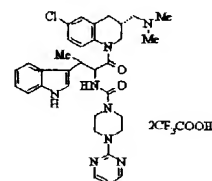
MASS (APCIMASS), m/z 619 [(M+H)⁺].

実施例 95

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-ピリジニル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化124】

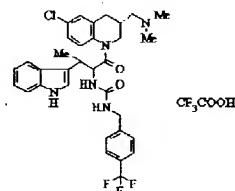


MASS (APCIMASS), m/z 615 [(M+H)⁺].

実施例 96

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化125】

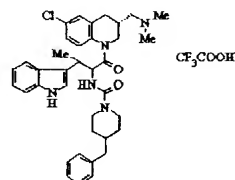


MASS (APCIMASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

【0129】実施例 97

4-ベンジル-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化126】

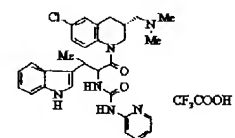


MASS (APCIMASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

実施例 98

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-ピリジニル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

【化127】

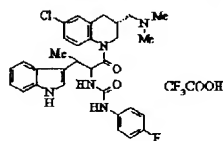


MASS (APCIMASS), m/z 545 [(M+H)⁺].

実施例 99

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化128】

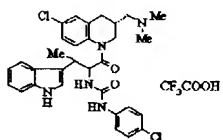


MASS (APCIMASS), m/z 562 [(M+H)⁺].

【0130】実施例 100

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(4-クロロフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化129】

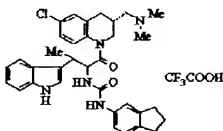


MASS (APCIMASS), m/z 578 [(M+H)⁺].

実施例 101

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化130】

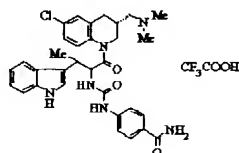


MASS (APCIMASS), m/z 584 [(M+H)⁺].

実施例 102

4-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]アミノカルボニル]アミノ]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化131】



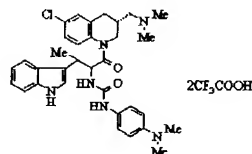
MASS (APCIMASS), m/z 587 [(M+H)⁺].

【0131】実施例 103

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ) 50

メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

【化132】

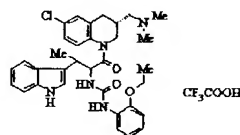


10 MASS (APCIMASS), m/z 587 [(M+H)⁺].

実施例 104

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(2-エトキシフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化133】



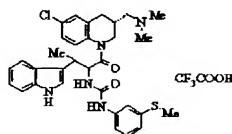
20

MASS (APCIMASS), m/z 588 [(M+H)⁺].

実施例 105

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]-N'-(3-(メチルチオ)フェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化134】



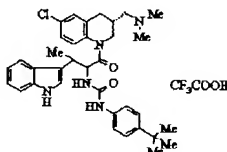
30

MASS (APCIMASS), m/z 590 [(M+H)⁺].

【0132】実施例 106

N-(4-tert-ブチルフェニル)-N'-(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩

【化135】



MASS (APCIMASS), m/z 600 [(M+H)⁺].

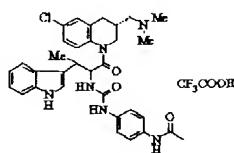
実施例 107

N-4-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アロピル]アミノ}カ

91

ルボニル)アミノ]フェニル]アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

【化136】

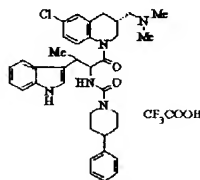


MASS (APCIMASS), m/z 601 [(M+H)⁺].

実施例 108

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化137】

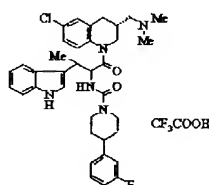


MASS (APCIMASS), m/z 612 [(M+H)⁺].

【0133】実施例 109

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化138】

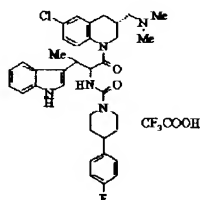


MASS (APCIMASS), m/z 630 [(M+H)⁺].

実施例 110

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化139】



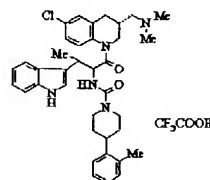
MASS (APCIMASS), m/z 630 [(M+H)⁺].

92

実施例 111

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化140】



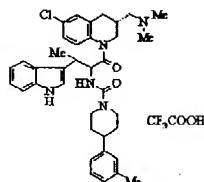
MASS (APCIMASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

【0134】実施例 112

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

塩

【化141】

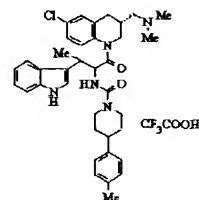


MASS (APCIMASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

実施例 113

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化142】



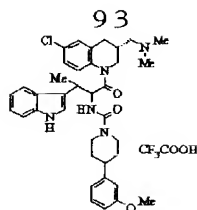
MASS (APCIMASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

実施例 114

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化143】

50

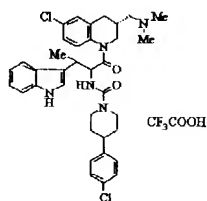


MASS (APC/MASS), m/z 642 [(M+H)⁺].

【0135】実施例 115

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化144】

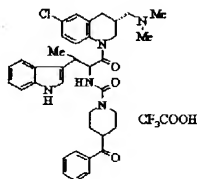


MASS (APC/MASS), m/z 646 [(M+H)⁺].

実施例 116

4-ベンゾイル-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

【化145】

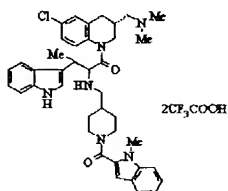


MASS (APC/MASS), m/z 640 [(M+H)⁺].

【0136】実施例 117

(2RS,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-N-[(1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル)メチル]-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化146】



(2RS,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) のジクロ 50

ロメタン (2 mL) 溶液に、1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルバレヒド (15 mg) を室温で加え、15分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で10時間攪拌後、水を加え、激しく振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残さをHPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸) = 9:1~1:9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (3.0.8 mg, 収率72%)。

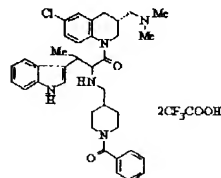
MASS (APC/MASS), m/z 679 [(M+H)⁺].

【0137】以下の実施例118~131に記載の化合物は実施例117と同様にして合成した。

実施例118

N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-2(RS,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

20 【化147】

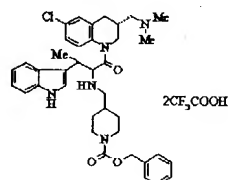


MASS (APC/MASS), m/z 626 [(M+H)⁺].

実施例119

ベンジル 4-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)アミノ)メチル]-1-ピペリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩

【化148】



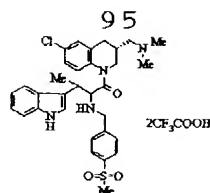
40

MASS (APC/MASS), m/z 656 [(M+H)⁺].

実施例120

(2RS,3SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]-3-(1H-インドール-3-イル)-N-[(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化149】

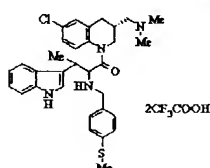


MASS (APCIMASS), m/z 593 [(M+H)⁺].

【0138】実施例121

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-[4-(メチルチオ)ベンジル]-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化150】

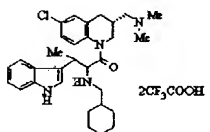


MASS (APCIMASS), m/z 561 [(M+H)⁺].

実施例122

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化151】

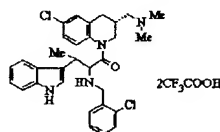


MASS (APCIMASS), m/z 521 [(M+H)⁺].

実施例123

N-(2-クロロベンジル)-(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化152】

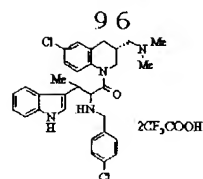


MASS (APCIMASS), m/z 549 [(M+H)⁺].

【0139】実施例124

N-(4-クロロベンジル)-(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化153】

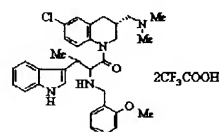


MASS (APCIMASS), m/z 549 [(M+H)⁺].

実施例125

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-(2-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化154】

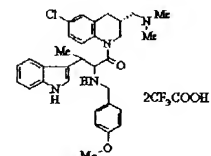


MASS (APCIMASS), m/z 545 [(M+H)⁺].

実施例126

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化155】



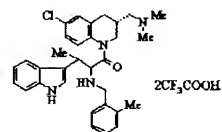
30

MASS (APCIMASS), m/z 545 [(M+H)⁺].

【0140】実施例127

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(2-メチルベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化156】



40

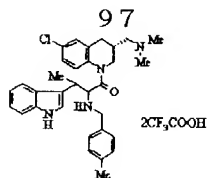
MASS (APCIMASS), m/z 529 [(M+H)⁺].

実施例128

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化157】

50



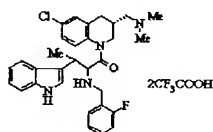
MASS (APC/MASS), m/z 529 [(M+H)⁺].

実施例129

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(2-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタン

アミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化158】



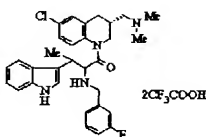
MASS (APC/MASS), m/z 533 [(M+H)⁺].

【0141】実施例130

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(3-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタン

アミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化159】



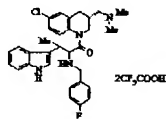
MASS (APC/MASS), m/z 533 [(M+H)⁺].

実施例131

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタン

アミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化160】



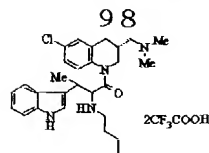
MASS (APC/MASS), m/z 533 [(M+H)⁺].

【0142】実施例132

N-[(1RS,2SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ブタンアミン・

ジトリフルオロ酢酸塩

【化161】



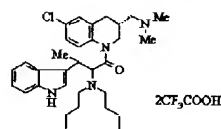
(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、ブタナール (4.0 mg) を室温で加え、15分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で10時間攪拌後、水を加え、激しく振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残さをHPLC (移動相: 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9:1~1:9) で精製して、標題化合物を無色アモルファスとして得た (8.4 mg, 収率25%)。

MASS (APC/MASS), m/z 481 [(M+H)⁺].

実施例133

N-ブチル-N-[(1RS,2SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化162】



30

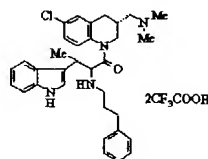
実施例132と同様にして、標題化合物 (7.1 mg, 収率20%) を無色アモルファスとして得た。

MASS (APC/MASS), m/z 537 [(M+H)⁺].

【0143】実施例134

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化163】



40

(2RS,3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、3-フェニルプロパナール (7.5 mg) を室温で加え、15分間攪拌した。この反応混合液

50

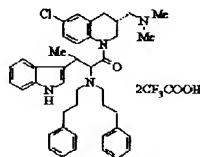
にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で10時間攪拌後、水を加え、激しく振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残さをHPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9:1~1:9) で精製して、標題化合物を無色アモルファスとして得た (14.7 mg, 収率41%)。

MASS (APCIMASS), m/z 543 [(M+H)⁺].

実施例135

(2*RS*, 3*SR*)-1-((3*R*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)-3-(1*H*-インドール-3-イル)-1-オキソ-N,N-ビス(3-フェニルプロピル)-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

【化164】



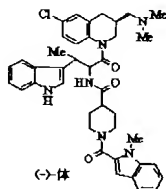
実施例134と同様にして、標題化合物 (9.3 mg, 収率22%) を無色アモルファスとして得た。

MASS (APCIMASS), m/z 661 [(M+H)⁺].

【0144】実施例136

(-)-N-[1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1*H*-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化165】



N-[(1*RS*, 2*SR*)-1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1*H*-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド250 mgをHPLCにより分取して標題化合物120 mgを得た。

分取条件

カラム: CHIRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相: ヘキサン/エタノール=50/50

流速: 60 mL/min

温度: 26°C

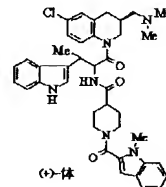
検出: UV254nm

$[\alpha]_D^{28} = -125.05^\circ$ (c=0.155, メタノール).

実施例137

(+)-N-[1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1*H*-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化166】



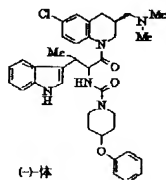
実施例136と同様にして標題化合物120 mgを得た。

$[\alpha]_D^{27} = +117.08^\circ$ (c=0.210, メタノール).

【0145】実施例138

(-)-N-[1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化167】



N-[(1*RS*, 2*SR*)-1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド200 mgをHPLCにより分取して標題化合物96 mgを得た。

分取条件

カラム: CHIRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相: ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=85/15/0.1

流速: 80 mL/min

温度: 26°C

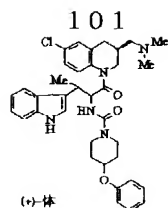
検出: UV254nm

$[\alpha]_D^{28} = -168.79^\circ$ (c=0.165, メタノール).

実施例139

(+)-N-[1-((3*S*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド

【化168】



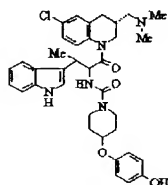
実施例138と同様にして標題化合物94mgを得た。

$[\alpha]_D^{27} = +169.10^\circ$ ($c=0.245$, メタノール)。

【0146】実施例 140

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化169】



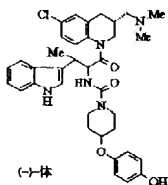
実施例41と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) 2938, 1622, 1508, 1227, 1040, 828, 743 cm^{-1}

実施例 141

(-)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化170】



N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド 320 mgをHPLCにより分取して標題化合物91 mgを得た。

分取条件

カラム: CHIRALCEL OD 50 $\text{mmID} \times 500 \text{ mmL}$

移動相: ヘキサン/2-プロパノール=85/15

流速: 80 mL/min

温度: 30°C

検出: UV254nm

$[\alpha]_D^{25} = -139.68^\circ$ ($c=0.100$, メタノール)。

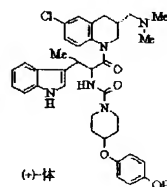
実施例142

(+)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1

102

H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化171】



実施例141と同様にして標題化合物109mgを得た。

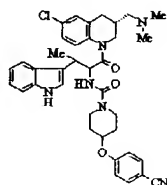
$[\alpha]_D^{25} = +158.88^\circ$ ($c=0.105$, メタノール)。

【0147】以下の実施例143~152に記載の化合物は実施例41と同様にして合成した。

実施例 143

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-シアノフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化172】



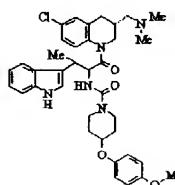
20

IR(KBr) 2948, 2224, 1634, 1507, 1254, 1036, 835, 741 cm^{-1}

実施例 144

N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メトキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化173】

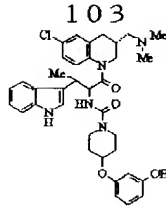


40 IR(KBr) 2944, 1634, 1507, 1227, 1038, 826, 743 cm^{-1}

実施例 145

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化174】

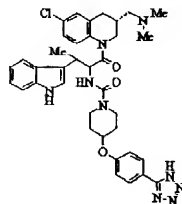


IR(KBr) 2936, 1626, 1487, 1231, 1146, 1038, 741 cm^{-1}

【0148】実施例 146

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化175】

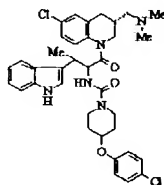


IR(KBr) 2969, 1645, 1487, 1231, 1038, 841, 743 cm^{-1}

実施例 147

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化176】

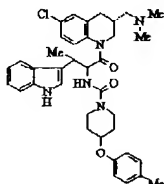


IR(KBr) 2944, 1634, 1489, 1235, 1038, 826, 741 cm^{-1}

実施例 148

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化177】



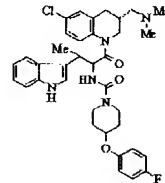
IR(KBr) 2934, 1628, 1508, 1231, 1040, 816, 741 cm^{-1}

-1

【0149】実施例 149

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化178】

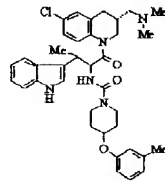


IR(KBr) 2934, 1628, 1505, 1206, 1042, 829, 743 cm^{-1}

実施例 150

N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化179】

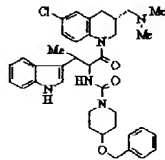


IR(KBr) 2932, 1628, 1489, 1258, 1040, 743 cm^{-1}

実施例 151

30 (4-ベンジルオキシ)-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化180】

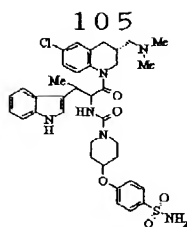


IR(KBr) 2944, 1628, 1489, 1229, 1098, 741, 700 cm^{-1}

実施例 152

4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]-N-[(1RS,2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化181】



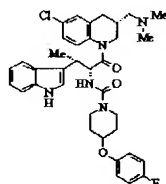
IR(KBr) 2938, 1624, 1489, 1250, 1157, 1098, 1034, 835, 743 cm^{-1}

【0150】以下の実施例153~170に記載の化合物は実施例41と同様にして合成した。

実施例 153

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化182】

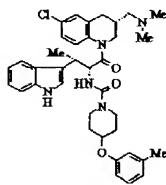


IR(KBr) 2942, 1628, 1505, 1209, 1038, 828, 764, 743 cm^{-1}

実施例 154

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化183】

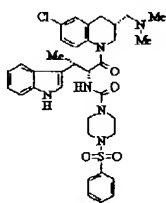


IR(KBr) 2936, 1630, 1489, 1258, 1229, 1038, 743 cm^{-1}

実施例 155

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(フェニルスルホニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化184】



10

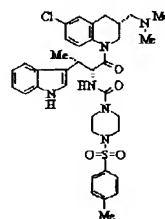
106

IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1169, 1094, 939, 741, 693 cm^{-1}

【0151】実施例 156

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化185】

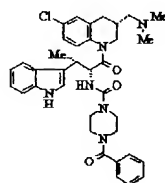


IR(KBr) 2932, 1630, 1489, 1165, 1094, 937, 727 cm^{-1}

実施例 157

4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化186】

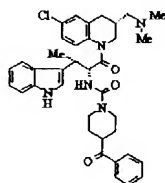


30 IR(KBr) 2934, 1628, 1260, 1007, 741, 710 cm^{-1}

実施例 158

4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化187】

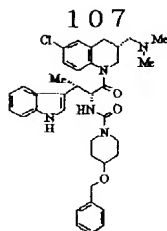


IR(KBr) 2943, 1630, 1489, 1209, 968, 743, 700 cm^{-1}

【0152】実施例 159

4-(ベンジルオキシ)-N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

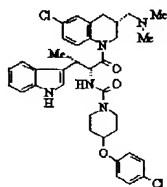
【化188】



IR(KBr) 2942, 1628, 1489, 1229, 1100, 741, 700 cm^{-1}

実施例 160

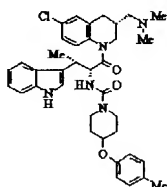
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(4-chlorophenoxy)-1-piperidyl]carbamate 10
【化189】



IR(KBr) 2934, 1630, 1489, 1233, 1094, 1038, 824, 743 cm^{-1}

実施例 161

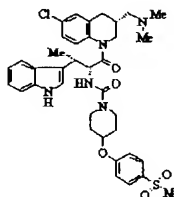
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(4-methylphenoxy)-1-piperidyl]carbamate
【化190】



IR(KBr) 2942, 1630, 1508, 1229, 1040, 818, 743 cm^{-1}

【0153】実施例 162

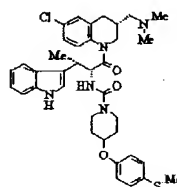
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(4-(methylsulfonyl)phenoxy)-1-piperidyl]carbamate 40
【化191】



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1254, 1146, 1092, 1034, 768, 743 cm^{-1}

実施例 163

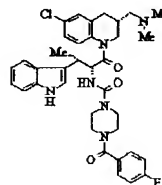
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(4-(methylthio)phenoxy)-1-piperidyl]carbamate
【化192】



IR(KBr) 2932, 1630, 1489, 1231, 1038, 822, 743 cm^{-1}

実施例 164

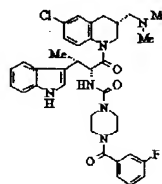
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(4-fluorophenoxy)-1-piperidyl]carbamate 20
【化193】



IR(KBr) 2934, 1630, 1489, 1229, 1009, 849, 743 cm^{-1}

【0154】実施例 165

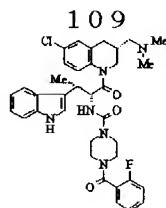
N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(3-fluorophenoxy)-1-piperidyl]carbamate
【化194】



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1262, 1013, 992, 745 cm^{-1}

実施例 166

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-chloro-3-[(dimethylamino)methyl]-3,4-dihydro-1(2H)-quinolinyl]carbonyl]-2-(1H-indol-3-yl)propyl]-4-(2-fluorophenoxy)-1-piperidyl]carbamate
【化195】

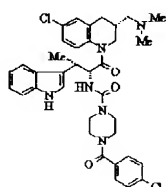


IR(KBr) 2934, 1634, 1254, 1227, 1009, 743 cm^{-1}

実施例 167

4-(4-クロロベンゾイル)-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化196】

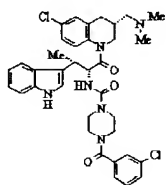


IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1258, 1092, 1007, 839, 743 cm^{-1}

【0155】実施例 168

4-(3-クロロベンゾイル)-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化197】

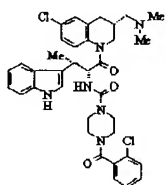


IR(KBr) 2932, 1634, 1489, 1256, 1013, 741 cm^{-1}

実施例 169

4-(2-クロロベンゾイル)-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化198】



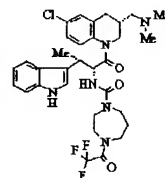
IR(KBr) 2934, 1632, 1487, 1251, 1229, 1007, 743 cm^{-1}

実施例 170

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

チル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(トリフルオロアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化199】

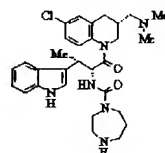


IR(KBr) 2942, 1628, 1489, 1209, 928, 743 cm^{-1}

【0156】実施例 171

N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化200】



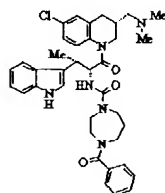
N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(トリフルオロアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(220mg)のメタノール(6ml)溶液に10%炭酸カリウム水溶液(3ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=10/1)で精製し、標題化合物(113mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) 2938, 1628, 1489, 1231, 743 cm^{-1}

実施例 172

4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化201】



N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

111

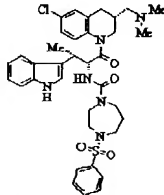
カルボキサミド(79mg)とトリエチルアミン(17mg)のテトラヒドロフラン(1ml)溶液に、ベンゾイルクロリド(22mg)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル〜酢酸エチル/エタノール=20/1)で精製し、標題化合物(88mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) 2936, 1634, 1489, 1229, 743 cm^{-1}

実施例 173

N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(フェニルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

【化202】



20

*

製剤例 1

(1) 実施例 1 で得られた化合物	50.0 mg
(2) ラクトース	34.0 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0 mg
計	120.0 mg

常法に従い、上記(1)〜(6)を混合後、錠剤機により打錠し、錠剤を得る。

【0158】実験例 1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング(Molecular Cloning)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4(hSSTR4)DNAのクローニング

公知のヒトSSTR4DNAの塩基配列[Rohrerら、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S4-1およびS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCA CCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 1)であり、S4-2の配列は、5'-GGGCT CGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-3' (配列番号: 2)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA(クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用い※50

30※た。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、Pfu DNAポリメラーゼ(ストラタギーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、HincIIサイトで開裂したプラスミドpUC118に接続し、コンピテントセルである大腸菌(Escherichia coli)JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー(ファルマシア社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のRohrerらの報告に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4(hSSTR4)DNAの発現プラスミドの構築

112

*N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(20mg)とトリエチルアミン(4mg)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド(8mg)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製し、標題化合物(11mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) 2942, 1632, 1489, 1161, 907, 731, 693 cm^{-1}

【0157】

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のようにして構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417から制限酵素 (HindIII) および制限酵素 (ClaI) 処理によってSR α プロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 (Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128巻、256-264頁 (1985)) から制限酵素 (ClaI) および制限酵素 (SalI) 処理によりジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (dhfr) を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵素 (XhoI) で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gを制限酵素 (SalI) で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-hSSTR4を得た。この形質転換体は大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109/pA-1-11-hSSTR4と表示した。

【0159】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAのCHO (dhfr-) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr-) 細胞1 \times 10⁶ 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に上記で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-hSSTR4、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia社製) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr+ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4受容体発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 μ g/ml ロイペプチン、1 μ g/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニン (pH

7.5)] で希釈し、細胞数を200 μ lあたり2 \times 10⁴個に調製した。200 μ lをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/ μ mol, アマシャム社製) 2 μ lを添加し、25 $^{\circ}$ C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10⁻⁴ M) 2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ -カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、hSSTR4-1-2を選択した。

(4) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのクローニング

公知のラットSSTR4 DNAの塩基配列 [Bito, H. et al., J. Biol. Chem., 269巻、12722-12730頁、1994年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3およびS4-4を合成した。S4-3の配列は、5'-AAGCATG AACACGCCTGCAACTC-3' (配列番号: 3) あり、S4-4の配列は、5'-GGTTTTCAGAAAGTAGTGCTCTT-3' (配列番号: 4) である。鋳型としては、Sprague-Dawleyラットから染色体DNAをEasy-DNATM KIT (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、TaKaRa LAPCR KIT (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。反応条件は、95 $^{\circ}$ Cで30秒間、65 $^{\circ}$ Cで2分30秒間を1サイクルとして、30サイクル繰返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、ORIGINAL TAC LONING KIT (Invitrogen社製) のベクター (pCRTM2.1 (商品名)) に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (*Escherichia coli*) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選択し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のBito, H.らの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0160】(5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、上記のpAKKO-111を用いた。上記で得られたラット・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵素

(EcoRI)で消化し、T4DNA polymerase処理した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・SSTR4をコードする1.2kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1μgを制限酵素(ClaI)で消化、T4DNA polymerase、およびAlkaline Phosphatase処理し、ラット・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM 109に導入し、形質転換体の中からラット・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-rSSTR4を得た。この形質転換体が大腸菌(Escherichia coli) JM 109/pA-1-11-rSSTR4と表示した。

(6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4(rSSTR4) DNAのCHO(dhfr-)細胞への導入と発現

CHO(dhfr-)細胞 1×10^6 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むα-MEM培地(リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド含有)で24時間培養し、この細胞に、上記で得たラット・SSTR4 DNA発現プラスミド1 pA-1-11-rSSTR4、10μgをリン酸カルシウム法(Cell Phect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むα-MEM培地(リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含)培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、dhfr+細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25を選択した。

【0161】(7) ソマトスタチンレセプター-4を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター-4発現CHO細胞株、hSSTR4-1-2、あるいはrSSTR4-20-25(1×10^9 個)を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 μg/

ml ペプスタチン、20 μg/ml ロイペプチン、10 μg/ml フォスホラミドン、pH 7.5]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0162】実験例2

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列[プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年]に基づき、DNAオリゴマーS1-1およびS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCCAATG-3'(配列番号:5)であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3'(配列番号:6)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA(クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincIIサイトで開裂したpUC18に接続し、コンピテントセルであるエシエリヒアコリ(Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選択し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー(ファルマシア社製造)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind IIIおよびClaI処理によってSRαプロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348[バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256

−264頁, 1985年) からC1a IおよびSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5 kb) 1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

【0163】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1) DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞1×10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10 μgをリン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR+細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのバシトラシン、10 μg/mlのロイペプチン、1 μg/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン(pH 7.5)〕で希釈し、細胞数を200 μl当たり2×10⁴個に調整した。200 μlをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14(2000 Ci/mmol, Amersham) 2 μlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量(NSB)を測定するために、ソマトスタチン-14(10⁻⁴ M) 2 μlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム(pH 7.5)〕(1.5 ml)を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙(Whatman社)でろ

過、さらに同緩衝液(1.5 ml)で洗浄した。ろ紙の[¹²⁵I]をγ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1およびPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCA TGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 7)であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 8)である。ヒト下垂体cDNA(クロンテック社、カタログ番号7173-1)を鋳型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ

(宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株(No. 5およびNo. 7) 選択し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー(アプライドバイオシステム社製)で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No. 5株のSal I-Bst P I間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No. 7株のBst P I-Sal I間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No. 5株のBst P I-Sal I断片およびNo. 7株のBst P I-Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0164】(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築

CHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cD

NA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pAC01と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 $\times 10^6$ 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 μ gをリン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0165】(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列〔モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマー、S3-1およびS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCA TGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9)であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGAC TTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.3kb)のDNA断片が特異的に増幅

されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0166】(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 $\times 10^6$ 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列〔Biochem. Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S5-1およびS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCAACCATGGAGCCCCCTGT TCCC-3' (配列番号: 11)であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAG CTTGCTGG-3' (配列番号: 12)である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA0.5

121

ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmolに加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0167】(11)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5(SSTR5)DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

(12)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5(SSTR5)DNAのCHO(dhfr-)細胞への導入と発現

CHO(dhfr-)細胞1×10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA*

[表1]

実施例番号	IC ₅₀ (nM)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR5
6	0.2	30	60
42	0.1	6	40
141	0.05	3	10
153	0.1	10	40
157	0.05	1	5

これより、本発明の化合物(1)は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

122

*-1-11-SSTR5、10μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR+細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

【0168】実験例3 125I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1および2で調製した各膜画分を使って、被検化合物の受容体結合阻害率(%)を求めた。膜画分をアッセイ用バッファーで希釈して、3μg/mlとし、チューブに173μlずつ分注した。被検化合物を溶解したDMSO溶液2μlと、200pMの放射標識化ソマトスタチン-14(125I-ソマトスタチン-14;アマシャム社製)25μlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2μlと200pMの125I-ソマトスタチン25μlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100μMのソマトスタチンのDMSO溶液 2μlと200pMの125I-ソマトスタチン-14の溶液 25μlとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター(GF-B)を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙に残った125I-ソマトスタチン-14の放射活性を測定した。下式を計算して、各被検化合物の結合阻害率(%)を求めた。

$$(TB-NSB)/(TB-NSB) \times 100$$

SB: 被検化合物を加えたときの放射活性

TB: 最大結合放射活性

NSB: 非特異結合放射活性

また、被検化合物の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検化合物の濃度(IC₅₀値)をHillプロットより算出した。結果を[表1]に示す。

※【0169】実験例4 グルカゴン分泌抑制作用試験(ラット)

※50 一晩絶食後のSDラット(雄性、7週齢)に被検化合物(3■

123

g/kg体重)を含む0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物投与群)または0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物非投与群)を経口投与し、120分後にインスリン(2U/kg体重、ノボノルディスク社)を皮下投与した。インスリン投与30分後にキャピラリーを用いてラット眼底静脈より採血し、遠心分離により血漿を分離した。得られた血漿中のグルカゴン濃度を、第一グルカゴンキット(第一アイソトープ)を用いて、ラジオイムノアッセイ法により測定した。また、無処置群として、化合物非投与群*

[表2]

実施例番号	グルカゴン分泌(% of control)
6	15.6
42	3.0

これより、本発明の化合物(I)は、ラットにおいてグルカゴン分泌抑制作用を有することがわかる。

【0170】

【発明の効果】本発明化合物は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。したがって、本発明化合物は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常(例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

【0171】

【配列表フリーテキスト】配列表配列番号: 1 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 2 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 3 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 4 PCR用プライマーとして作用す※

*にインスリンを投与しない場合のラット血漿中のグルカゴン濃度を上記と同様にして測定した。化合物非投与群および化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差をそれぞれ算出し、「化合物非投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」を100%とした場合の「化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」の百分率を「グルカゴン分泌(% of control)」として求めた。結果を[表2]に示す。

※るよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 5 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 6 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 7 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 8 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 9 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 10 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 11 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号: 12 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

【0172】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Amine Compounds

<130> B02336

<150> JP 2001-322897

<151> 2001-10-19

<160> 12

<210> 1

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 1

ggctcgagtc accatgagcg cccctcg 28

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

125

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 2
gggtcgagc tcctcagaag gtggtgg 27
<210> 3
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 3
aagcatgaac acgcctgcaa ctc 23
<210> 4
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 4
ggttttcaga aagtagtggt ctt 23
<210> 5
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 5
ggtcgacctc agctaggatg ttccccaatg 30
<210> 6
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 6
ggtcgacccg ggctcagagc gtcgtgat 28
<210> 7
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.
<400> 7
ggtcgacacc atggacatgg cggatgag 28
<210> 8
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

1 2 7

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 8

ggtcgacagt tcagatactg gtttgg 26

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 9

ggtcgacctc aaccatggac atgttcatc 30

<210> 10

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 10

ggtcgacttt cccaggccc ctacaggta 29

<210> 11

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 11

ggtcgaccac catggagccc ctgttccc 28

<210> 12

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 12

ccgtcgacac tctcacagct tgctgg 26

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/541

A 6 1 K 31/541

31/551

31/551

38/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/04

1/12

1/12

1/16

1/16

3/04

3/04

3/06

3/06

3/10

3/10

9/00

9/00

9/10

9/10			11/00	
11/00			11/02	
11/02			11/06	
11/06			13/12	
13/12			17/00	
17/00			17/02	
17/02			17/06	
17/06			17/14	
17/14			17/16	
17/16			19/02	
19/02			19/08	
19/08			19/10	
19/10			25/00	
25/00			25/04	
25/04			25/08	
25/08			25/20	
25/20			25/22	
25/22			25/24	
25/24			25/28	
25/28			27/06	
27/06			29/00	101
29/00	101		31/04	
31/04			31/16	
31/16			31/18	
31/18			35/00	
35/00			35/02	
35/02			35/04	
35/04			37/08	
37/08			39/02	
39/02			43/00	111
43/00	111		C07D 401/14	
C07D 401/14			405/14	
405/14			A61K 37/02	
// C12N 15/09	ZNA		C12N 15/00	ZNAA

(72)発明者 竹河 志郎
兵庫県西宮市宮西町12番8-508号

(72)発明者 渡部 正教
大阪府吹田市津雲台5丁目18番地 D-73
-301

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA63 CA04 DA02 EA04
GA11 HA12
4C063 AA01 AA03 AA05 BB04 BB09
CC14 CC15 CC25 CC29 CC36
CC75 DD06 DD10 DD12 DD14
EE01
4C084 AA02 AA07 BA01 BA14 BA23
CA59 NA14 ZA02 ZA05 ZA06
ZA08 ZA12 ZA16 ZA34 ZA36
ZA40 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70
ZA71 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96
ZA97 ZB13 ZB26 ZB27 ZB33
ZB35 ZC03 ZC33 ZC35 ZC41
ZC42 ZC55
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC30
BC50 BC54 BC73 BC88 GA02
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05
ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA34
ZA36 ZA40 ZA59 ZA66 ZA68
ZA70 ZA71 ZA75 ZA81 ZA89
ZA96 ZA97 ZB13 ZB26 ZB27
ZB33 ZB35 ZC03 ZC33 ZC35
ZC41 ZC42 ZC55